

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**UNA NUEVA SÍNTESIS DE ANTITUMORALES
RELACIONADOS CON ALCALOIDES DEL GRUPO DE
LAS SAFRAMICINAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Enrique López Cobeñas

Bajo la dirección de los doctores
José Carlos Menéndez Ramos y Pilar López-Alvarado Gutiérrez

Madrid, 2008

• **ISBN: 978-84-692-1083-3**

©Enrique López Cobeñas, 2008

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**Una nueva síntesis de antitumorales
relacionados con alcaloides del grupo de
las saframycinas**

TESIS DOCTORAL

Alberto Enrique López Cobeñas

Directores: José Carlos Menéndez Ramos
 Pilar López-Alvarado Gutiérrez

Madrid, Mayo de 2008

Resumen

La finalidad de esta tesis doctoral es el estudio de nuevas rutas hacia el sistema pentacíclico de los alcaloides del grupo de las saframycinas basadas en el empleo de 2,5-piperazinadionas como materiales de partida. Se describe, en primer lugar, que la irradiación con microondas de ésteres de dipéptidos *N*-BOC-protegidos constituye un método general para la síntesis de dichos compuestos de partida. Las ventajas de este procedimiento sobre las condiciones tradicionales son un tiempo de reacción muy breve, un rendimiento superior y una mayor integridad estereoquímica. En segundo lugar, se ha puesto a punto una ruta que permite generar de forma muy rápida el anillo D de las saframycinas y que implica la ruptura de la simetría de un sistema de 3,6-bis(arilmetil)-2,5-piperazinadiona mediante la reducción selectiva de uno de sus dos dobles enlaces, seguida de activación selectiva de uno de los dos grupos de lactama por carbamoilación y reducción del carbonilo en posición 2. La formación del anillo B se ha logrado a partir de 1-arilmetil derivados del anillo C o del fragmento CDE a través de la formación de intermedios catiónicos de *N*-aciliminio en reacciones de tipo Pictet Spengler. También se ha desarrollado una nueva variante de la reacción de Pictet-Spengler, consistente en la utilización de α -amidosulfonas, no aisladas, como precursores de los intermedios de *N*-aciliminio. Este método conduce en una sola operación sintética a sistemas pentacíclicos que contienen el esqueleto completo de las saframycinas, siendo la primera vez que se describe el empleo de α -amidosulfonas como intermedios en la síntesis de heterociclos. Se ha encontrado que la presencia del fragmento CDE dirige estereoselectivamente la entrada de sustituyentes aromáticos durante la formación del anillo B en presencia de triflato de trimetilsililo hacia la formación del estereoisómero que presenta la configuración idéntica a la presente en los productos naturales y que la presencia de un enlace N-H

próximo al carbonilo en posición 7 de los sistemas pentacíclicos y en 4 de los triciclos CDE impide su cianación reductora por favorecerse una transferencia de hidruro intramolecular que conduce a la reducción completa de los grupos de lactama a aminas. Finalmente, los estudios de actividad antitumoral realizados han demostrado que algunos arilmetilen derivados del fragmento CDE de las saframycininas presentan actividad antitumoral *in vitro*, a pesar de carecer de un grupo saliente en la posición C-4. Estos compuestos pueden considerarse como análogos de la cribrostatina.

Summary

The purpose of this thesis is the study of new routes towards the pentacyclic system of alkaloids belonging to the saframycin family, based on the use of 2,5-piperazinadiones as starting materials. We describe, in the first place, that microwave irradiation of *N*-BOC-protected dipeptide esters is a general method for the synthesis of 2,5-piperazinadiones. This procedure has several advantages over traditional ones, including short reaction times, higher yields and a higher stereochemical integrity. We have developed a very concise method for the generation of the D ring of the saframycins using a route that involves breaking the symmetry of 3,6-bis(arylmethylene)-2,5-piperazinadione precursors by selective reduction of one of their double bonds followed by selective activation of the N-2 lactam nitrogen using a carbamoylation-reduction sequence. B ring generation was achieved by Pictet-Spengler chemistry involving *N*-acyliminium intermediates, starting from 1-arylmethyl derivatives of the C ring or the CDE fragment. A new variation of the Pictet-Spengler reaction has been developed, using non-isolated α -amidosulfones as precursors of the *N*-acyliminium intermediates. This method leads to pentacyclic systems containing the whole saframycin framework in a single synthetic operation. This is the first description of the use of α -amidosulfones as intermediates in heterocyclic synthesis. In the reactions involving B ring formation using aromatic acetals and trimethylsilyl triflate as a catalyst, the presence of the CDE fragment directs the entry of the acetal and leads to the generation of compounds with the same relative configuration as the natural products with complete diastereoselectivity. The presence of N-H bonds close to the C-7 or C-4 carbonyls (in pentacyclic or CDE tricyclic systems, respectively) prevents their reductive cyanation due to a competing intramolecular hydride transfer that leads to the

complete reduction of the lactam groups to amines. Finally, the biological studies have proved that some arylmethylenes derivatives of the CDE ring system show *in vitro* antitumour activity, although they lack a good leaving group at C-4. These compounds can be considered as cribrostatin seco analogues.

Índice

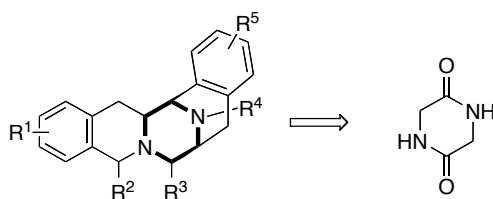
1. Introducción	1
1.1. Alcaloides derivados de tetrahydroisoquinolina y su relevancia como antitumorales	3
1.2. Aplicaciones de las 2,5-piperazinadionas en la síntesis de las saframycininas	13
2. Objetivos	19
3. Síntesis de 2,5-piperazinadionas asistida por microondas	27
3.1.- Introducción: Importancia del sistema de 2,5-piperazinadionas	29
3.2.- Breve revisión del empleo de radiación de microondas en síntesis orgánica	32
3.3.- Síntesis de 2,5-piperazinadionas por irradiación de N-BOC dipéptidos	36
4. Generación del anillo D	51
4.1.- Preparación de aldehídos aromáticos no comerciales	53
4.2. Preparación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas por mono-condensación de 2,5-piperazinadionas con aldehídos aromáticos	55
4.3.- Preparación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas basada en la condensación doble de 2,5-piperazinadionas con aldehídos aromáticos	67
4.4.- Activación regioselectiva de los carbonilos $C_2=O$	87
4.4.1.- Reacción con cloroformiato de bencilo	87
4.4.2.- Reacción con cloroformiato de isopropilo	88
4.4.3.- Reacción con dicarbonato de <i>diterc</i> -butilo	91
4.5.- Reducción selectiva del carbonilo $C_2=O$ y formación del anillo D	94
5. Generación del anillo B	107
5.1.- Obtención del fragmento ABD por ciclación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas	109
5.1.1.- Ciclación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas por formación de cationes de <i>N</i> -sulfaniliminio	109
5.1.2.- Ciclación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas por formación de cationes de <i>N</i> -aciliminio	117

5.1.3.- Explicación del resultado estereoquímico de las reacciones de formación del fragmento ABC	126
5.2.- Generación de sistemas pentacíclicos por aplicación de las condiciones desarrolladas para la preparación del fragmento ABC	128
5.2.1.- Reducción del doble enlace exocíclico de arilmetilen derivados del fragmento CDE	128
5.2.2.- Intentos de generación del sistema pentacíclico por formación de cationes de <i>N</i> -sulfaniliminio	131
5.2.3.- Generación del sistema pentacíclico por formación de cationes de <i>N</i> -acilimino	132
5.3.- Desarrollo de una nueva variante de la reacción de Pictet-Spengler basada en la química de α -amidosulfonas	138
5.4.- Síntesis de sistemas pentacíclicos sustituidos en el anillo B	144
5.5.- Introducción de grupos ciano en la posición 7 del anillo C	162
6.- Actividad biológica	169
7. Parte experimental	181
8. Bibliografía	379
9. Conclusiones	395
9. Conclusions	399
10. Espectros adicionales	403
11. Relación de compuestos	433

1.- Introducción

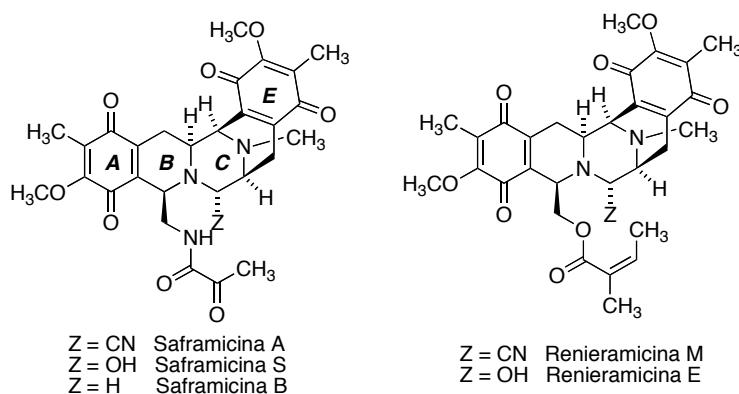
1.1.- ALCALOIDES DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA Y SU RELEVANCIA COMO ANTITUMORALES

Dada la enorme diversidad de posibles dianas en la búsqueda de agentes antitumorales, la aproximación más eficaz al diseño de nuevos compuestos en este campo consiste en la optimización de estructuras que han manifestado previamente dicha actividad, generalmente productos naturales. Dentro de esta estrategia, el presente trabajo está englobado en un proyecto más amplio cuyo objetivo es la síntesis y evaluación biológica de análogos de una serie de alcaloides antitumorales derivados de tetrahidroisoquinolina, buscando a la vez el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en la manipulación del sistema de 2,5-piperazinadiona (esquema 1.1)

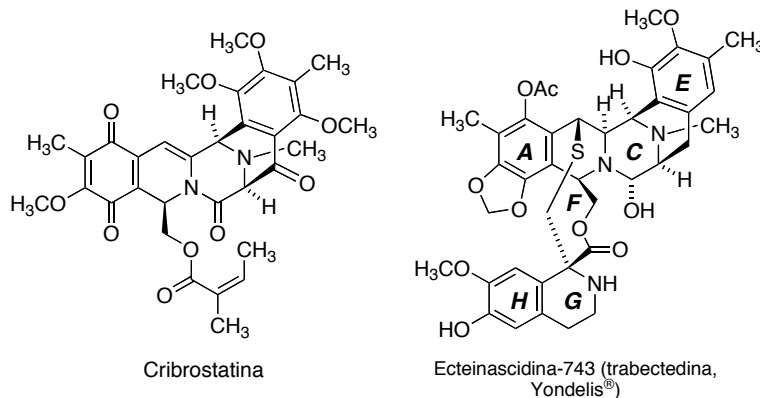


Esquema 1.1

Los antibióticos antitumorales pertenecientes a la familia de las tetrahydroisoquinolinas¹ incluyen potentes agentes citotóxicos. Entre ellos, se pueden considerar ejemplos representativos las saframycinas, procedentes de diversas cepas de *Streptomyces lavendulae*,² y una serie de compuestos de origen marino, como la jorumicina, aislada a partir de la babosa *Jorunna funebris*,³ las renieramicinas, procedentes de diversas esponjas, principalmente *Reniera sp.* y *Xestospongia sp.*,⁴ la cribrostatina, producida por esponjas del género *Cribochalina*,⁵ y las ecteinascidinas, aisladas a partir del tunicado *Ecteinascidia turbinata*.⁶



- ¹ Revisiones: a) Arai, T., Kubo, A. *The Alkaloids* (Brossi, A., Ed.), vol. 21, p. 55; Academic Press, 1983. b) Remers, W. A., *The Chemistry of Antitumour Antibiotics*, vol. 2, pp. 93 y 120. Wiley, 1988. c) Ozturk, T. *The Alkaloids* (Brossi, A., Ed.), vol. 53, p. 119. Academic Press, 2000. d) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 1. e) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669.
- ² Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 1015.
- ³ Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Chandrakant, G. N.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7305.
- ⁴ Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Plubrukarn, A.; Pummangura, S.; Kubo, A.; Tanaka, C.; Saito, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1441.
- ⁵ Pettit, G. R.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, D. L.; Tackett, L. P. *Can J. Chem.* **1992**, 70, 1170.
- ⁶ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4512. b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1676.

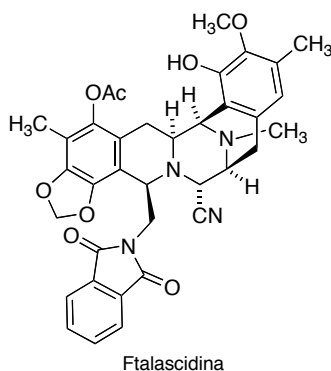


Aunque todos estos alcaloides han demostrado actividad antitumoral, el de mayor interés actual es el compuesto de origen marino conocido como ecteinascidina 743 (Et-743, trabectedina, Yondelis®), desarrollada por la empresa española PharmaMar y que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III para el cáncer de ovario, el sarcoma de tejidos blandos (STB), el cáncer de endometrio, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón no microcítico y sarcomas pediátricos.⁷ La Comisión Europea concedió a este fármaco la designación de fármaco huérfano en Europa para el tratamiento del STB en 2001, y la misma designación se otorgó en Estados Unidos por la FDA en 2004. En octubre de 2003, la Comisión Europea también concedió a Yondelis la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de cáncer de ovario y la FDA lo hizo en Abril de 2005. Finalmente, a finales de 2007 la agencia europea del medicamento (EMA) aprobó la comercialización de Yondelis para el tratamiento del sarcoma de tejido blando. Este compuesto también está siendo estudiado en ensayos de fase I para evaluar su potencial para el uso en combinación con quimioterapias convencionales.

La principal limitación que se ha encontrado en el desarrollo de este producto como fármaco ha sido la falta de disponibilidad de cantidades adecuadas a

7 <http://www.pharmamar.es/es/pipeline/yondelis.cfm>

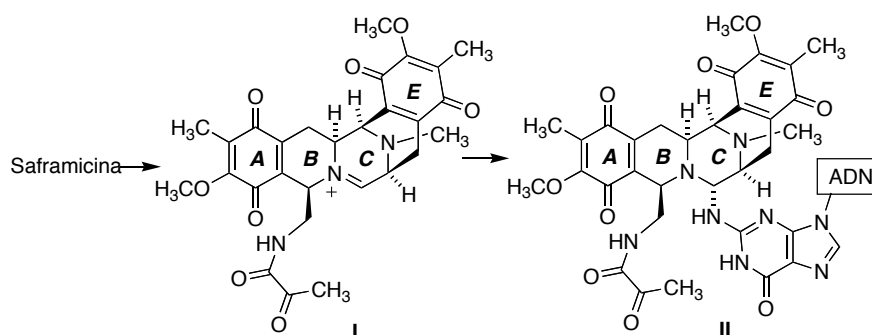
partir de su fuente natural. Aunque existen cuatro síntesis totales ya completadas^{8,9,10,11} la complejidad de estos protocolos impide su aplicación industrial y ha obligado a resolver el problema por semisíntesis a partir de la cianosafracina B, que puede obtenerse por fermentación utilizando *Pseudomonas fluorescens*. No obstante, y a pesar de la semejanza entre ambas estructuras, la ruta semisintética es compleja, ya que consta de 22 pasos.¹² Por otra parte, ha sido posible simplificar la estructura de la ecteinascidina sin pérdida de actividad, como se ha demostrado con el desarrollo por Corey y Schreiber de la ftalascidina, que presenta unas propiedades biológicas prácticamente idénticas a las de la ecteinascidina.¹³



- ⁸ a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202. b) Martínez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993. c) Nicolau, K. C., Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, capítulo 5. Wiley-VCH, 2003.
- ⁹ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Toma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
- ¹⁰ Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87.
- ¹¹ Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754.
- ¹² a) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C., Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545. b) Revisión de esta y otras rutas de síntesis para las ecteinascidinas: Manzanares, I.; Cuevas, C.; García-Nieto, R.; Marco, E.; Gago, F. *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 257.
- ¹³ a) Martínez, E. J.; Owa, T.; Schreiber, S. L.; Corey, E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3496. b) Martínez, E. J.; Corey, E. J.; Owa, T. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 1151.

Tanto las saframincinas como las ecteinascidinas se enlazan covalentemente al grupo 2-amino de restos de ácido desoxiguanílico en determinadas secuencias ricas en dicho nucleótido del surco menor del ADN (esquema 1.2).¹⁴ Un estudio reciente ha demostrado que los aductos ADN-saframicina forman posteriormente un complejo ternario con la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH), lo que podría ser la causa última de la actividad antitumoral ya que esta enzima parece ser un coactivador de transcripción esencial para el inicio de la fase S del ciclo celular.¹⁵ La relación entre GADPH y la actividad antitumoral de las saframincinas se confirma, además, porque la disminución de sus niveles lleva a la aparición de resistencia a estos antitumorales.

La unión saframicina-ADN es de tipo aminor y por tanto reversible, lo cual hace que la actividad dependa, además, de otras interacciones, que tienen lugar principalmente a través de los anillos A y E. La alquilación del ADN requiere la formación del catión iminio **I**, por lo que la actividad es dependiente del carácter saliente del sustituyente del anillo C, siendo más activos (pero químicamente menos estables) los hidroxi derivados.

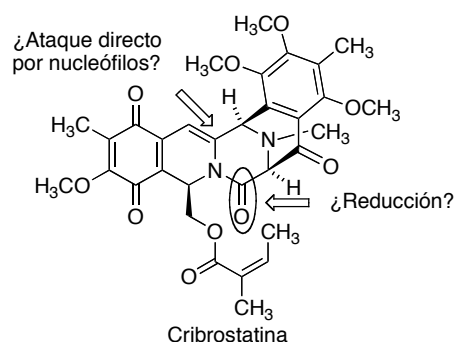


Esquema 1.2

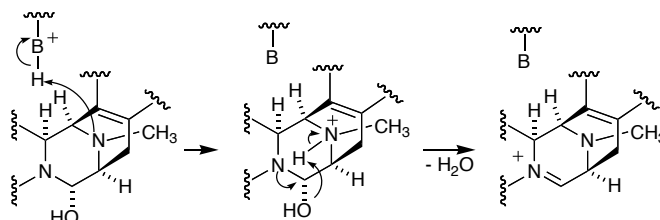
¹⁴ Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485.

¹⁵ Xing, C.; LaPorte, J. R.; Barbay, J. K.; Myers, A. G. *Proc. Nat. Acad. USA* **2004**, *101*, 5862-5866.

Es interesante destacar, no obstante, que la cribrostatina presenta una potente actividad contra nueve tipos diferentes de melanoma humano,¹⁶ a pesar de presentar un carbonilo en la posición vecina a nitrógeno en la que otros compuestos tienen grupos salientes. Esto podría indicar la existencia de un proceso de bioactivación reductora, o bien un mecanismo de acción diferente, basado en el ataque directo de grupos nucleófilos de biomoléculas al extremo del sistema conjugado de esta molécula, no presente en alcaloides relacionados:



El segundo nitrógeno piperazínico común a los anillos C y D es importante para la actividad, ya que su protonación evita la del nitrógeno vecino al grupo saliente del anillo C, además de participar en enlaces de hidrógeno que explican la especificidad del reconocimiento de determinadas secuencias de bases.¹⁷ También se ha sugerido su participación en el mecanismo de alquilación, al facilitar la expulsión del grupo hidroxilo en forma de agua.¹⁸

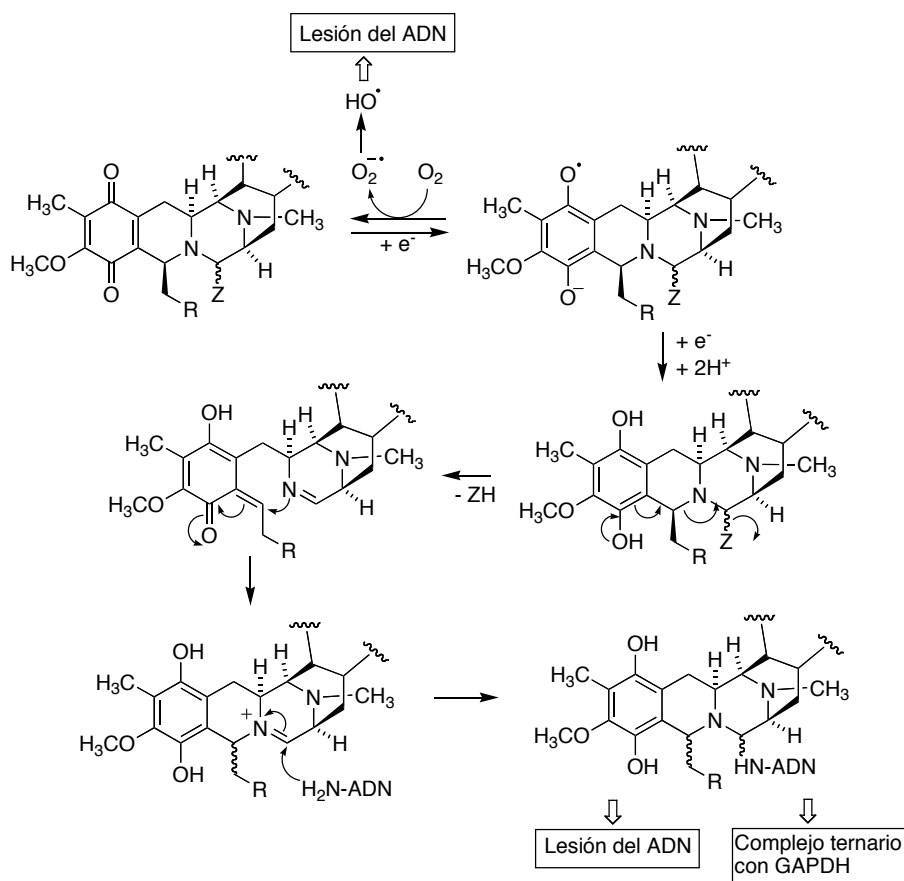


Esquema 1.3

¹⁶ Kumar Jha, R.; Zi-rong, X. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 123.

¹⁷ Seaman, F. C.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13028.

En el caso de las saframycin, su naturaleza quinónica hace que puedan actuar generando radicales superóxido e hidroxilo, que contribuyen a su acción citotóxica en ambientes aerobios.¹⁹ Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la actividad antitumoral de las saframycin aumenta en presencia de agentes reductores, por lo que es posible la existencia de un mecanismo de alquilación reductora con participación de un hidroxilo de hidroquinona.²⁰ Confirmando esta idea, se ha comprobado que algunos



Esquema 1.4

¹⁸ Moore, R. M.; Seaman, F. C.; Wheelhouse, R. T.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2490.

¹⁹ Lown, J. W.; Joshua, A. V.; Lee, J. S. *Biochemistry* **1982**, *21*, 419.

²⁰ a) Ishiguro, K.; Sakiyama, S.; Takahashi, K.; Arai, T. *Biochemistry* **1978**, *17*, 2545. b) Ishiguro, K.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Sakiyama, S.; Arai, T. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 2162. c) Hill, G. C.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1990.

análogos de saframicina con estructura de bis-hidroquinona son mucho más activos que el producto natural, presentando algunos de ellos una elevadísima actividad frente a sarcoma humano.²¹ Sin embargo, no existe un estudio sistemático de la influencia del carácter aceptor o donador electrónico de los sustituyentes en los anillos A y E de las saframincinas en su actividad como consecuencia de una mayor o menor facilidad de reducción, y por otra parte hay que tener en cuenta que algunos análogos de las saframincinas que no tienen la posibilidad de reducirse a quinona, como la ftalascidina, presentan actividades antitumorales muy potentes.

La información disponible actualmente acerca de las relaciones entre estructura y actividad antitumoral de análogos de ecteinascidina y ftalascidina es relativamente escasa por estar limitada a compuestos semisintéticos obtenidos a partir de productos de fermentación o a intermedios de síntesis totales. Se han realizado, no obstante, algunos estudios acerca de la simplificación de la estructura de las saframincinas, demostrándose que el fragmento tricíclico ABC es en general insuficiente, aunque algunos análogos con el anillo C pirrólico poseen actividad antifúngica²² y otros han mostrado cierta actividad antitumoral.²³ Por otra parte, el fragmento ABCD parece suficiente para la actividad, ya que corresponde a la estructura de las quinocarcinas, otro grupo de alcaloides tetrahidroisoquinolínicos que han despertado gran interés como agentes antitumorales a partir de 1985, tras la demostración en el NCI de su especificidad *in vitro* frente a melanomas,²⁴ lo

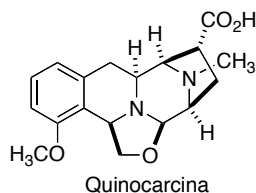
²¹ Myers, A. G.; Plowright, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5114.

²² a) Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Uno, J. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1201. b) Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Kitahara, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Uno, J. *Heterocycles* **1996**, *42*, 195.

²³ Irene Ortín Remón. Trabajo para el Diploma de Estudios Avanzados. Universidad Complutense, 2007.

²⁴ a) Chiang, C. D.; Kanzawa, F.; Matsushima, Y.; Nakano, H.; Takahashi, H.; Terada, M.; Morinaga, S.; Tsuchiya, R.; Sasaki, Y., *J. Pharmacobiodyn.* **1987**, *10*, 431. b) Inaba, S.; Shimoyama, M., *Cancer Res.* **1988**, *48*, 6029. c) Kanamaru, R.; Konishi, Y.; Ishioka, C.; Kakuta, H.; Sato, T.; Ishikawa, A.; Asamura, M.; Wakui, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *22*, 197.

que ha llevado a la evaluación clínica de algunos análogos de este compuesto.²⁵



La presencia de los anillos FGH en la ecteinascidina cambia completamente la geometría respecto a la de las saframycin, ya que estos anillos son perpendiculares al resto de la molécula, que es esencialmente plana. Esta estructura induce una deformación adicional del ADN,²⁶ que justifica la existencia de mecanismos citotóxicos únicos que explican la mayor actividad antitumoral respecto a otros antibióticos antitumorales derivados de tetrahydroisoquinolina.²⁷ Entre estos mecanismos, puede mencionarse la disminución de la expresión de varios genes incluyendo *MDR1*, responsable de la resistencia a múltiples fármacos antitumorales (MDR),²⁸ la inhibición de mecanismos de reparación del ADN por nucleasas TC-NER (*Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair*)²⁹ y la inhibición de la fijación de NF-Y,

- ²⁵ Plowman, J.; Dykes, D. J.; Narayanan, V. L.; Abbott, B. J.; Saito, H.; Hirata, T.; Grever, M. R., *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862.
- ²⁶ a) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2493. b) García-Nieto, R.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7172. c) Zewail-Foote, M.; Li, V.-S.; Kohn, H.; Bearss, D.; Guzmán, M. Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 1033. d) Gago, F.; Hurley, L. H. *Devising a Structural Basis for the Potent Cytotoxic Effects of Ecteinascidin 743*, en Demeunynck, M.; Bailly, C.; Wilson, W. D. (eds.): *Small Molecule DNA y RNA Binders*. Wiley-VCH, 2003.
- ²⁷ Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, capítulo 6. Elsevier, 2008.
- ²⁸ a) Jin, S.; Gorfajn, B.; Faircloth, G.; Scotto, K. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775. b) Minuzzo, M.; Marchini, S.; Broggin, M.; Faircloth, G.; D'Incalci, M.; Mantovani, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6780. c) Marco, E.; García-Nieto, R.; Mendieta, J.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 871.
- ²⁹ a) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D. B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.; Popescu, N.; Kraemer, K. H.; Pommier, Y. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 961. b) Zewail-Foote, M.; Li, V.; Kohn, H.; Bearass, D.; Guzmán, M.; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1.

un factor de transcripción (Figura 1.1), y de la topoisomerasa I.³⁰ Además, la ecteinascidina distorsiona la red de microtúbulos por un mecanismo diferente al del taxol.³¹

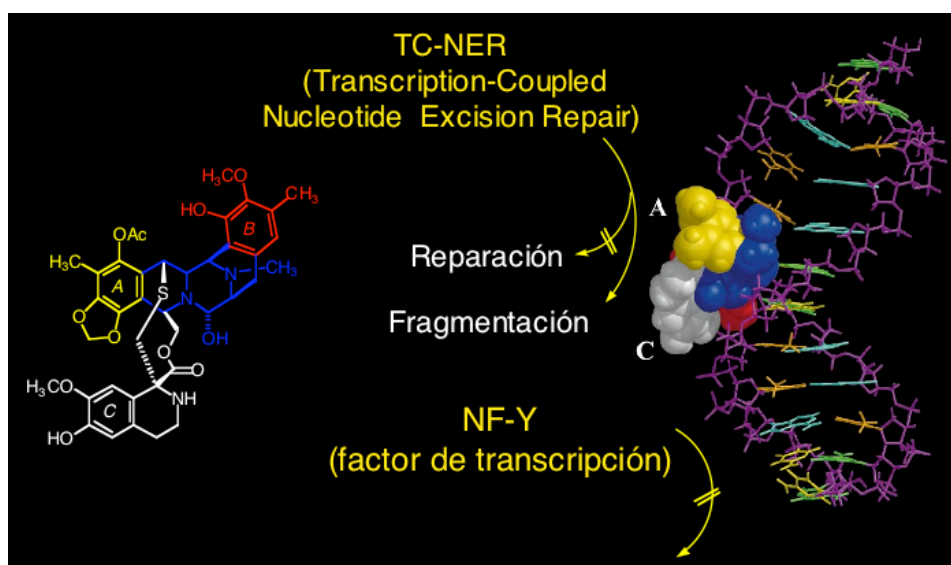


Figura 1.1

La equivalencia previamente mencionada entre la ecteinascidina y la ftalascidina se atribuye a que la cadena lateral de este último compuesto adopta una conformación superponible con la de los anillos FGH de la ecteinascidina. En este sentido, cabe mencionar también que la cadena lateral de las saframycinas desempeña también un papel importante en su actividad,³² que no se ha explicado adecuadamente.

³⁰ Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Yoshida, A.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7196.

³¹ García-Rocha, M.; García-Grávalos, M. D.; Ávila, J. *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 875.

³² Kaneda, S.; Hour-Young, C.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. *J. Antibiot.* **1987**, 1640.

1.2.- APLICACIONES DE LAS 2,5-PIPERAZINADIONAS EN LA SÍNTESIS DE LAS SAFRAMICINAS

Existen varias revisiones bibliográficas recientes que recopilan los métodos desarrollados para la síntesis de alcaloides derivados de tetrahidroisoquinolina.^{1,12b} En este apartado nos limitaremos a resumir brevemente algunas rutas que utilizan 2,5-piperazinadionas como materiales de partida, para situar nuestro trabajo en su contexto.

La primera síntesis de la saframicina A (esquema 1.5) se debe a Fukuyama.³³ Se inició con la condensación en medio básico entre la 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona **I** y el aldehído **II** para dar el compuesto **III**. Su hidrogenación catalítica a alta presión condujo a la reducción de su doble enlace junto con la desprotección del hidroxilo fenólico. La reprotcción de éste en forma de silil éter y la introducción de un grupo benciloxicarbonilo en el nitrógeno completaron la preparación de **IV**, que proporcionó **V** tras una nueva condensación aldólica con el aldehído **II**. La reducción selectiva del grupo N-Cbz dio lugar a un hemiaminal intermedio, cuyo tratamiento con ácido fórmico condujo a su ciclación a **VI**, con un catión aciliminio como intermedio y tras una etapa de desprotección del silil éter. La hidrogenación a alta presión del doble enlace de **VI** transcurrió con desprotección simultánea del grupo N-Cbz, que se metiló a **VII** con formaldehído en condiciones reductoras. La creación del anillo B se llevó a cabo por reducción del sistema de lactama del N-BOC derivado de **VII**, que condujo a **VIII**. La desprotección del grupo carbamato condujo a una amina, sobre la que se llevó a cabo una ciclación de Pictet-Spengler, que proporcionó **IX**, compuesto sobre el que volvió a crearse el anillo C por oxidación de su hidroxilo primario a aldehído,

³³ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3710.

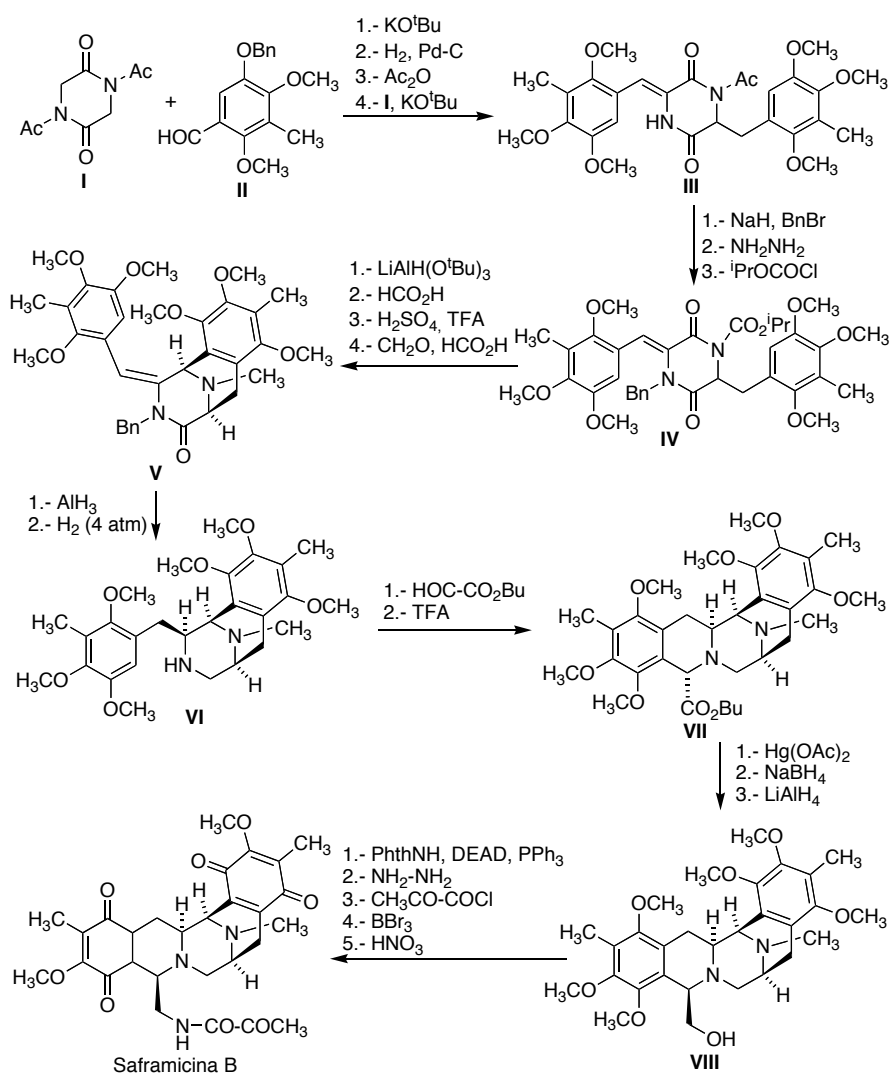
saframicina. La síntesis se completó por la introducción de la cadena de piruvilo en el nitrógeno, previa desprotección, y una etapa final de oxidación a quinona de los dos anillos aromáticos.

En la síntesis de la saframicina B de Kubo³⁴ (esquema 1.6), se obtuvo el compuesto **III** (semejante al intermedio **V** de Fukuyama) en cuatro pasos a partir de la 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona y el aldehído **II**. Para conseguir la activación selectiva del nitrógeno 1 de este compuesto, se protegió el nitrógeno 4 por introducción de un grupo bencilo, antes de desacetilar N-1 e introducir sobre él un grupo isopropiloxicarbonilo. La reducción del compuesto **IV** así obtenido con hidruro de litio y tri-*terc*butoxialuminio proporcionó el correspondiente hemiaminal, que se cicló por tratamiento con ácido, procediéndose a continuación a la hidrólisis del grupo carbamato y su sustitución por un metilo, en condiciones de Eschweiler-Clarke, resultando el compuesto **V**.

Es interesante destacar que el doble enlace de **V** presentó una configuración *E*, pudiendo atribuirse su isomerización al medio ácido empleado en la ciclación y a la interacción repulsiva entre el grupo *N*-bencilo y el arilo en la estructura *Z*. Puesto que la saframicina B no está funcionalizada en el anillo C, se redujo el sistema de lactama y a continuación se eliminó el grupo bencilo por hidrogenolisis, resultando la amina **VI**. Su ciclación en condiciones de Pictet-Spengler con glioxilato de butilo condujo a **VII**, con la estereoquímica del anillo B opuesta a la del producto natural. Para corregirla, se oxidó este anillo a piridinio por tratamiento con acetato de mercurio (II) y se redujo a continuación con borohidruro sódico, produciéndose el ataque del hidruro por

³⁴ a) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2158. b) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Kawanami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2525. c) Kubo, A.; Saito, N.; Nakamura, M.; Ogata, K.; Sakai, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1765. d) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Yamauchi, R.; Hiruma, K.; Inoue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2607. e) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubichi, K.; Nakamura, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4295.

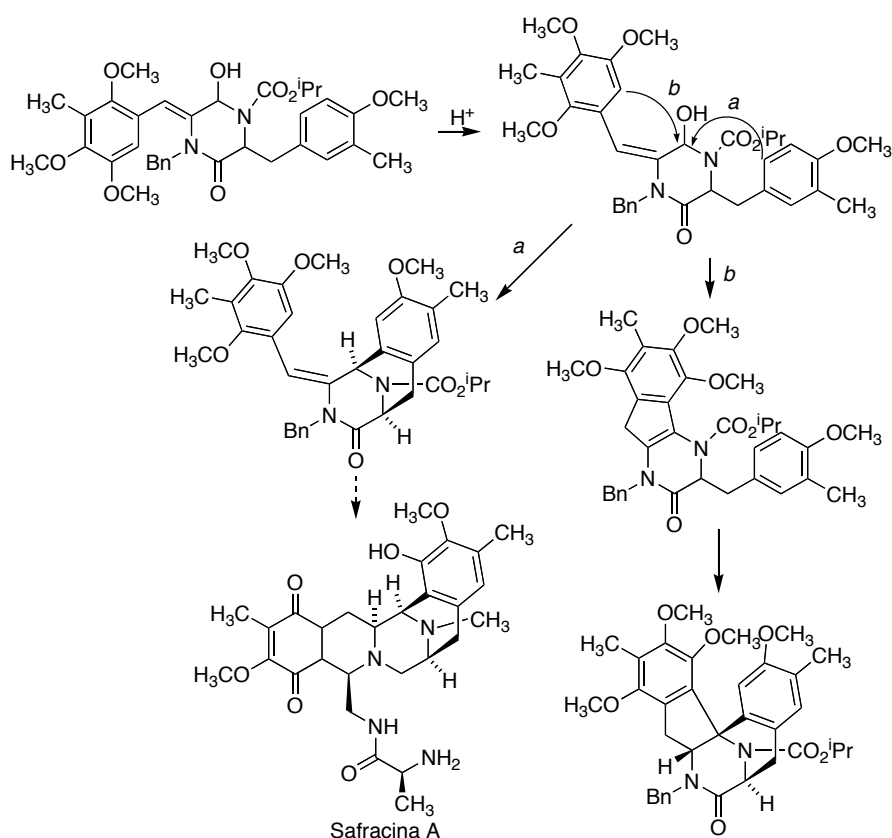
la cara inferior, menos impedida. La reducción del grupo éster condujo a **VIII**, que se transformó, finalmente, en la saframicina B tras una secuencia de cinco pasos.



Esquema 1.6

La etapa de ciclación, en este caso y otros relacionados, presenta el inconveniente de la aparición de productos secundarios debidos a que la configuración *E* del doble enlace del intermedio sintético **V** hace que existan

dos anillos aromáticos activados que pueden participar en la reacción. En el esquema 1.7 se representan los productos aislados en esta ciclación durante la síntesis de la safracina A, también desarrollada por el grupo de Kubo.³⁵

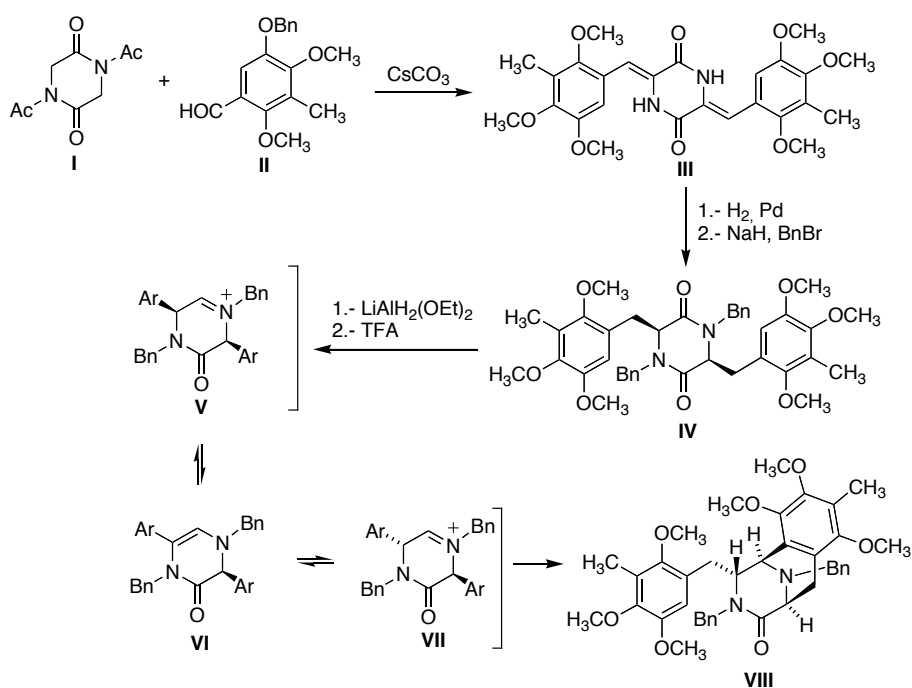


Esquema 1.7

En un intento de reducir el número de pasos de este tipo de secuencias, Liebeskind preparó el compuesto **III** por medio de una condensación doble. La hidrogenación catalítica de **III**, seguida de una bencilación doble, condujo al compuesto **IV**. El paso clave de la secuencia de Liebeskind consistió en la reducción selectiva de uno de los carbonilos de **IV**, lo que permitió su ciclación. Desgraciadamente, esta reacción fue acompañada por la

³⁵ Saito, N.; Harada, S.; Yamashita, M.; Saito, T.; Yamaguchi, K.; Kubo, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8213.

epimerización del estereocentro vecino al grupo bencilo que no participa en la ciclación y dio lugar al compuesto **VIII**, presumiblemente a través de la serie de equilibrios representada en el esquema 1.8. Todos los intentos de corregir esta estereoquímica fueron infructuosos.³⁶



Esquema 1.8

³⁶ Shawe, T. T.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5643.

2. Objetivos

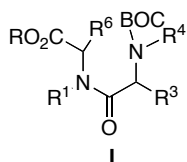
De lo expuesto hasta aquí se deduce que, a pesar de los numerosos estudios realizados en este campo, todavía hay una clara necesidad de sintetizar nuevos análogos de las saframycininas y las ecteinascidinas con la finalidad de conseguir nuevos compuestos activos y profundizar en el conocimiento de las relaciones estructura-actividad en este grupo de agentes antitumorales. En este contexto, los objetivos del presente trabajo pueden resumirse como sigue:

1.- Desarrollo de un método de síntesis de 2,5-piperazinadionas asistida por microondas.

Ya se ha mencionado que el objetivo último de este trabajo es la síntesis y evaluación biológica de análogos de una serie de alcaloides antitumorales derivados de tetrahidroisoquinolina, buscando a la vez el desarrollo de nuevas

metodologías sintéticas basadas en la manipulación del sistema de 2,5-piperazinadiona. Debido a la gran importancia de las 2,5-piperazinadionas (2,5-dicetopiperazinas, DKPs), el desarrollo de rutas mejoradas para su preparación tiene un elevado interés.³⁷ Sin embargo, y dado que pueden considerarse como dipéptidos cíclicos, los métodos más simples son aquellos que aprovechan la quiralidad y disponibilidad comercial de los aminoácidos, y normalmente implican la preparación del dipéptido adecuado, seguido por su *N*-desprotección y ciclación.

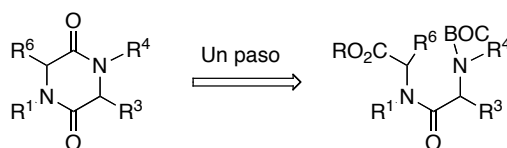
Según los antecedentes bibliográficos, la transformación de los *N*-BOC dipéptidos **I** en 2,5-piperazinadionas suele llevarse a cabo en dos pasos. La etapa inicial de hidrólisis a la correspondiente amina se lleva a cabo generalmente en medio ácido diluido,³⁸ aunque también se han descrito condiciones básicas para dicha desprotección.³⁹ La ciclación del aminoéster así obtenido al derivado de 2,5-piperazinadiona puede realizarse en medio ácido⁴⁰ o básico,^{50c} o bien en condiciones térmicas por reflujo en solventes de elevado punto de ebullición, como son el tolueno y el xileno,⁴¹ y la epimerización que sucede en estas condiciones es la reacción no deseada más habitual. También se emplea con frecuencia la ciclación térmica del formiato



-
- ³⁷ Revisiones: a) Rajappa, S.; Naketar, M. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 57, 187. b) Dinsmore, C. J.; Beshore, D. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3297. c) Fisher, P. M. *J. Pept. Sci.* **2003**, 9, 9.
- ³⁸ Greene, T. W.; Wutts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (3^a Ed.). John Wiley and Sons, 1999.
- ³⁹ Tom, N. J.; Simon, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 905.
- ⁴⁰ Suzuki, K.; Sasaki, Y.; Endo, N.; Mihara, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 233.
- ⁴¹ Bull, S. D.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; O'Shea, M. D.; Savoir, E. D.; Snow, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2442.

del dipéptido, por reflujo en tolueno-alcohol *sec*-butílico.⁴² En ciertos casos desfavorables, la ciclación requiere la hidrólisis del grupo éster y la formación del enlace amida utilizando métodos de síntesis de péptidos.

Idealmente, la elección del grupo *N*-protector y el método de ciclación deben ser tales que la desprotección tenga lugar en las mismas condiciones que la ciclación, logrando así una síntesis en un solo paso de la DKP deseada. Dado que los grupos N-BOC pueden ser desprotegidos en condiciones térmicas⁴³ y que el calentamiento conduce también a la ciclación de dipéptidos, nos planteamos que la pirólisis de dipéptidos N-BOC protegidos podría constituir la etapa clave de una síntesis de DKPs. Siguiendo con este razonamiento, llegamos a la conclusión de que, dado que la desprotección de grupos N-BOC había sido descrita bajo irradiación con microondas,⁴⁴ si bien no para el caso de los dipéptidos, era posible que los dipéptidos N-BOC protegidos pudieran ciclarse mediante irradiación por microondas en un solo paso, suponiendo que la formación intramolecular del segundo enlace amida pudiera lograrse bajo las condiciones mencionadas. Finalmente, nos planteamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción en ausencia de disolvente.



Esquema 2.1

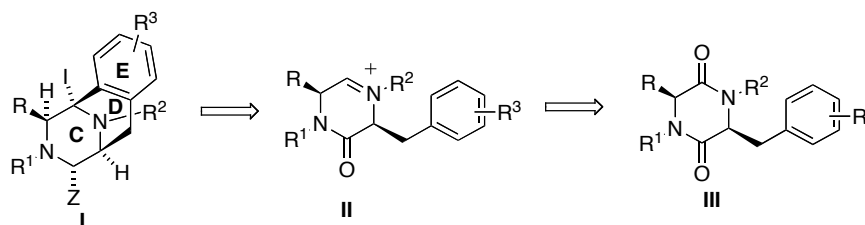
⁴² Woodward, R. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4796.

⁴³ Rawal, V. H.; Jones, R. J.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19-28.

⁴⁴ Siro, J. G.; Martín, J.; García-Navío, J. L.; Remuiñán, M. J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **1998**, 147-148.

2.- Síntesis del fragmento CDE de las saframycininas a partir de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas

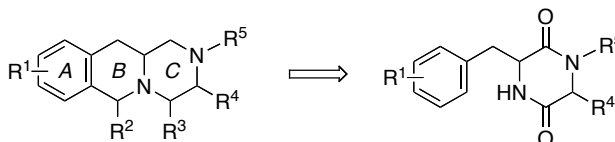
El segundo objetivo de esta tesis consiste en acceder a análogos abiertos del fragmento CDE de las saframycininas (**I**) por ciclación de precursores con estructura de 3-arilmetil-2,5-piperazinadiona (**III**) a través de reacciones de Mannich intramoleculares de intermedios de iminio **II** (esquema 2.2).



Esquema 2.2

3.- Desarrollo de nuevos métodos para la generación del fragmento ABC

Se propone la búsqueda de nuevos procedimientos que permitan la generación del anillo B de los productos naturales a partir de derivados de 2,5-piperazinadiona (esquema 2.3):

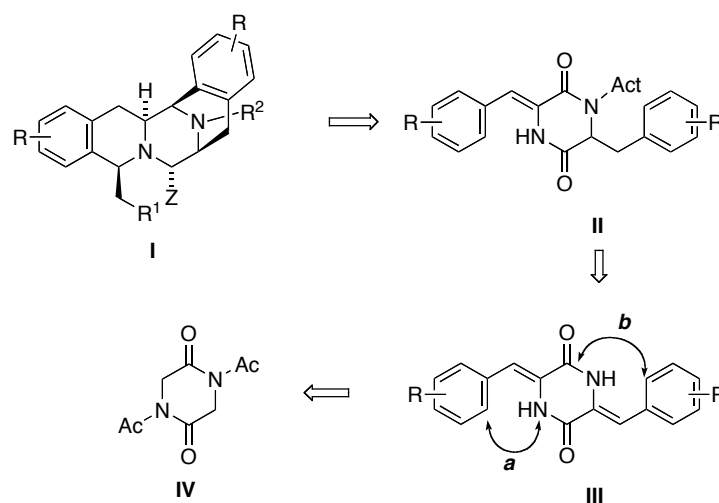


Esquema 2.3

4.- Ruptura de la simetría de derivados de 3,6-bis(arilmetilen)-2,5-piperazinadiona y construcción de los sistemas pentacíclicos

Según se deduce de lo expuesto en la introducción, la principal dificultad encontrada hasta el momento en el estudio de las saframycininas y alcaloides

relacionados reside en su complejidad estructural, que hace necesarias rutas sintéticas muy largas para la preparación de los productos naturales y sus análogos. Sin embargo, un examen de las estructuras de los alcaloides objeto de nuestro interés revela que muchos de ellos están constituidos por dos unidades idénticas de tetrahydroisoquinolina unidas a un ciclo central de piperazina. Por tanto, nuestro cuarto objetivo consiste en simplificar su preparación aprovechando esta simetría oculta y utilizando métodos en los que se introducen los dos fragmentos aromáticos de la molécula en un solo paso mediante una condensación aldólica doble de la 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona (**IV**) con un aldehído aromático, resultando los compuestos **III**. Puesto que la estructura final no es simétrica, es necesario encontrar un procedimiento que permita romper la simetría C_2 de alguno de los intermedios de la ruta. Teniendo en cuenta la experiencia previa de Liebeskind, pensamos que un punto adecuado para tratar de conseguir este objetivo sería el intermedio **III**, cuya hidrogenación parcial conduciría a **II**, donde sería posible la formación de los dos sistemas de isoquinolina a través de dos modos de ciclación diferentes (*a* y *b*, esquema 2.4), dando lugar a los compuestos deseados **I**.



Esquema 2.4

5.- Estudios de actividad antitumoral

El último objetivo de nuestro trabajo implica el estudio de la citotoxicidad de los compuestos sintetizados, con la finalidad última de contribuir al conocimiento de las relaciones estructura-actividad en este grupo de alcaloides.

3. Síntesis de 2,5-piperazinadionas asistida por microondas

3.1.- INTRODUCCIÓN: IMPORTANCIA DEL SISTEMA DE 2,5-PIPERAZINADIONA

Los péptidos están cobrando una importancia cada vez mayor en el diseño de fármacos, aunque los problemas de escasa biodisponibilidad y estabilidad que plantean impiden a menudo su uso en terapéutica. Esta limitación ha estimulado el diseño de peptidomiméticos, que pueden definirse como compuestos de naturaleza no peptídica que actúan como ligandos de receptores de péptidos. En este contexto, las 2,5-piperazinadionas han sido utilizadas a menudo para evitar las dificultades que origina el uso de péptidos. Su estructura contiene dos centros aceptores de enlaces de hidrógeno y dos centros donadores de hidrógeno, característica que es generalmente importante para la interacción entre compuestos bioactivos y sus moléculas diana. Por otro lado, su estructura está conformacionalmente restringida por la presencia del anillo de 6 eslabones con disposición de bote y con cadenas laterales orientadas espacialmente de una manera definida, lo que posibilita la realización de predicciones conformacionales correctas. A diferencia de lo que sucede con los péptidos lineales clásicos, las DKPs son muy estables a la

hidrólisis, una característica muy importante a la hora de diseñar compuestos potencialmente útiles como cabezas de serie.

El esqueleto de 2,5-piperazinadiona es relativamente común en la naturaleza, y sus derivados han demostrado poseer una amplia variedad de propiedades farmacológicas. Algunos ejemplos son la inhibición del ciclo celular en la transición G₂/M por las triprostatinas,⁴⁵ las propiedades antivirales de las esporidesminas,⁴⁶ la actividad antibacteriana de la avrainvillamida,⁴⁷ la acción insecticida de las okaraminas,⁴⁸ y las acciones reversora de la resistencia a antitumorales (MDR)^{49,50} e inmunosupresora⁵¹ de las ardeeminas. También se conoce un número considerable de DKPs no naturales con un amplio espectro de propiedades farmacológicas interesantes.⁵²

⁴⁵ Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 527.

⁴⁶ Gardiner, D. M.; Waring, P.; Howlett, B. J. *Microbiology* **2005**, *151*, 1021.

⁴⁷ Sugie, Y.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Ishiguro, M.; Kim, Y.-J.; Kijima, M.; Sakakibara, T.; Sakemi, S.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.; Brennan, L.; Duignan, J.; Huang, L. H.; Sutcliffe, J.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 911.

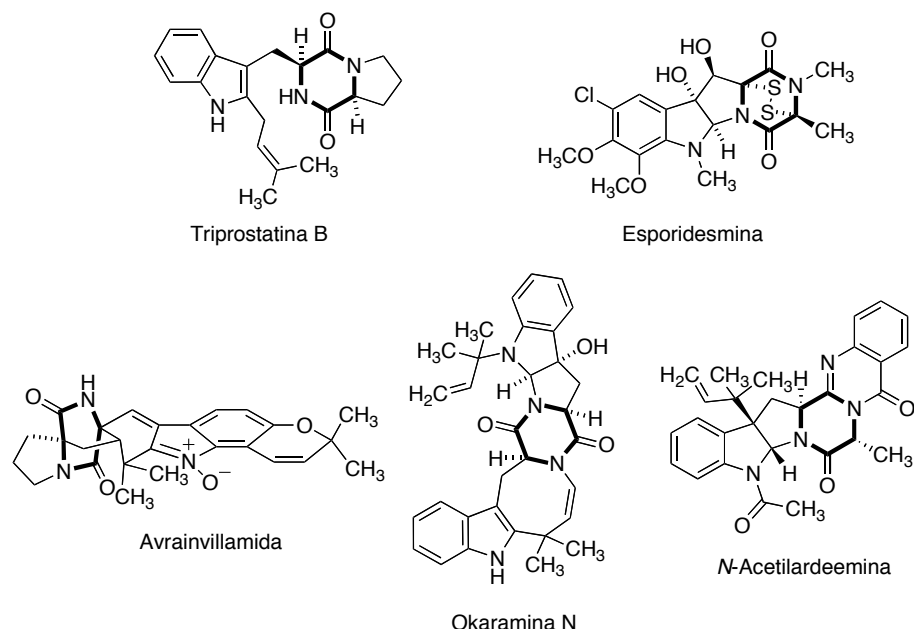
⁴⁸ Hayashi, H.; Furutsuka, K.; Shiono, Y. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 315.

⁴⁹ Revisiones de agentes anti-MDR: a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159. b) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Med. Chem. Rev. Online*, **2004**, *1*, 419.

⁵⁰ a) Karwowski, J. P.; Jackson, M.; Rasmussen, R. R.; Humphrey, P. E.; Poddig, J. B.; Kohl, W. L.; Scherr, M. H.; Kadam, S.; McAlpine, J. B., *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 374. b) Chou, T. C.; Depew, K. M.; Zheng, Y. H.; Safer, M. L.; Chan, D.; Helfrich, B.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8369. c) Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953.

⁵¹ Chou, T.-C.; Bertino, J. R.; Danishefsky, S. J.; Kahan, B. D. U. S. Patent 6,355,639 (12-Marzo-2002).

⁵² Algunos ejemplos recientes: a) Actividad antitumoral: Boger, D. L.; Fink, B. E.; Hedrick, M.; P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1019. b) Zhao, S.; Smith, K. S.; Devan, A. M.; Dieckhaus, C. M.; Johnson, M. A.; Macdonald, T. L.; Cook, J. M.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1559. c) Actividad neuroprotectora: Prakash, K. R. C.; Tang, Y.; Kozikowski, A. P.; Flipen-Anderson, J. L.; Knoblash, S.; M.; Fadenc, A. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3043. d) Inhibición de acetilcolinesterasa: Carbonell, T.; Masip, I.; Sánchez-Baeza, F. M.; Delgado, M.; Araya, E.; Llorens, O.; Corcho, F.; Pérez, J. J.; Messeguer, A. *Mol. Divers.* **2002**, *5*, 131. e) Inhibición de quitinasa: Houston, D. R.; Synstad, B.; Eijssink, V. G. H.; Stark, M. J. R.; Eggleston, I. M.; van Aalten, D. M. F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5713. f) Bloqueo de canales iónicos: McClelland, K.; Milne, P. J.; Lucieto, F. R.; Frost, C.; Brauns, S. C.; Van De Venter, M.; Du Plessis, J.; Dyason, K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1143.



La química supramolecular es otro campo donde las DKPs han demostrado ser de interés. Por ejemplo, se ha desarrollado un tipo de receptores artificiales consistentes en un esqueleto rígido de piperazinadiona y cadenas laterales de naturaleza peptídica que interacciona con sustratos peptídicos con una elevada especificidad.⁵³ Por último, las 2,5-piperazinadionas han demostrado ser intermedios sintéticos extremadamente útiles. Además de su papel bien conocido como auxiliares quirales en la preparación de aminoácidos no naturales utilizando la química de Schöllkopf⁴¹ y en reacciones de Diels-Alder,⁵⁴ son compuestos de partida muy útiles para la síntesis de numerosos productos naturales que contienen estructuras con nitrógeno heterocíclico.⁵⁵

⁵³ Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P. *Chem.-Eur. J.* **2001**, 7, 3342.

⁵⁴ Le, T. X. H.; Bussolari, J. C.; Murria, W. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3849.

⁵⁵ (a) Aplicaciones en la síntesis de las paraherquamidas, brevianamidas y asperparlinas: Williams, R. M.; Cox, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 127. b) Aplicación a la síntesis de alcaloides tetrahidroisoquinolínicos: Referencia 1e.

3.2.- BREVE REVISIÓN DEL EMPLEO DE RADIACIÓN DE MICROONDAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Las radiaciones de microondas se encuentran localizadas en el espectro electromagnético entre la radiación infrarroja y las ondas de radio (Figura 3.1). Las longitudes de onda están comprendidas entre 1 mm y 1 m, correspondientes a frecuencias entre 300 y 300.000 MHz, empleadas en su

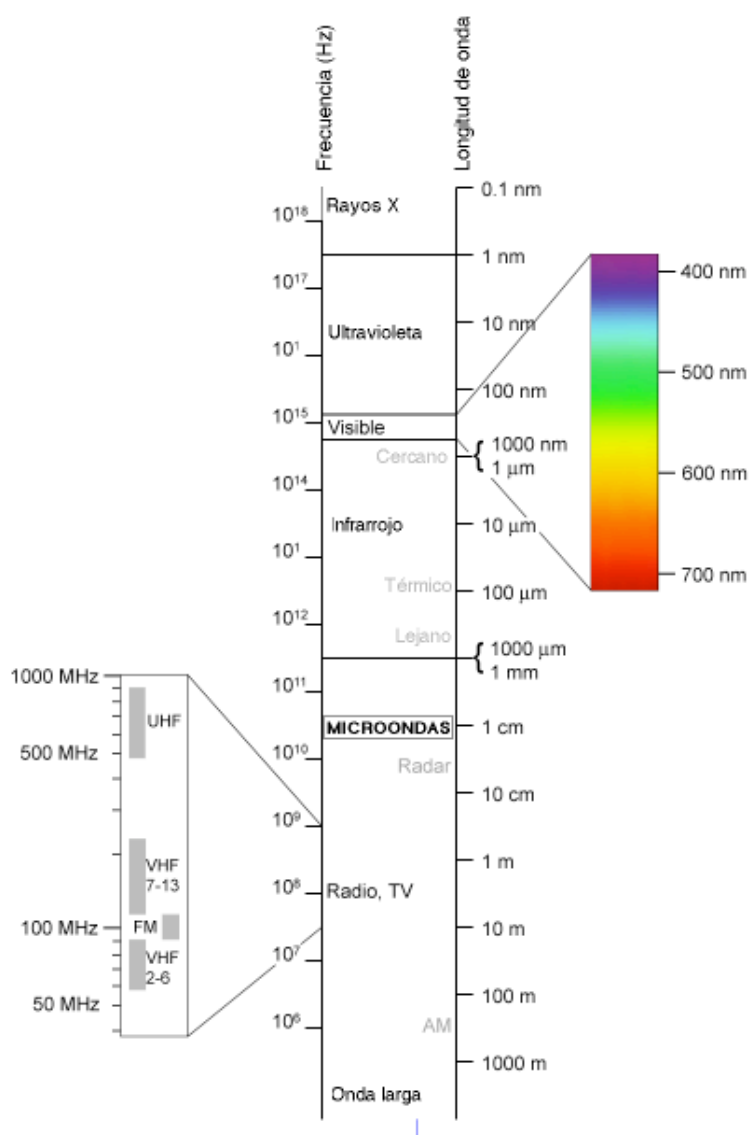


Figura 3.1

mayor parte por los sistemas de detección por radar y telecomunicaciones. Para evitar interferencias, se adoptó el acuerdo de que tanto hornos industriales como domésticos pueden trabajar a longitudes de onda de 918 ± 25 MHz, 2450 ± 13 MHz, 5800 ± 75 MHz ó 22125 ± 125 MHz.⁵⁶ En los hornos domésticos se emplean siempre frecuencias de 2450 MHz, que es la frecuencia de máxima absorción del agua.⁵⁷

Cada frecuencia del campo electromagnético induce una respuesta en la materia. Así por ejemplo, frecuencias del orden de rayos X producen una oscilación en los electrones internos próximos a la corteza atómica. Para la radiación ultravioleta, la energía de los fotones es suficiente para inducir transiciones de los electrones de valencia, mientras que el rango infrarrojo del espectro electromagnético produce vibraciones atómicas.

Desde hace mucho tiempo se conocen las propiedades de las radiaciones de microondas para calentar la materia. De hecho, el desarrollo de los hornos de microondas para el calentamiento de alimentos empezó hace más de 50 años. En los años 70, la construcción de los generadores de microondas, los magnetrones, se vio a la vez mejorada y simplificada, bajando considerablemente los precios de los hornos domésticos. Sin embargo, el diseño de la cavidad del microondas no se mejoró de forma sustancial hasta finales de los años 80.

En el campo de la química inorgánica, las microondas se han empleado desde los años 70, mientras que en química orgánica sólo desde mediados de los 80. El desarrollo de la tecnología de microondas en química orgánica ha sido bastante lento, debido principalmente a problemas como la falta de control sobre la reacción, la reproducibilidad, la seguridad de las instalaciones y la falta de comprensión suficiente de los procesos físicos del calentamiento por

⁵⁶ Strauss, C.R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem* **1995**, 48, 1665.

⁵⁷ Mingos, D. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 113, 9585

microondas. Sin embargo, el interés por esta técnica ha aumentado desde mediados de los años 90, en parte por la disponibilidad comercial de hornos de microondas especialmente diseñados para la química orgánica y el desarrollo de las técnicas sin disolvente, que implican un incremento en la seguridad de las instalaciones.⁵⁸

En general, la mayor parte de las reacciones orgánicas se calientan usando métodos tradicionales de transferencia de calor como baños de aceite, arena, o camisas de intercambio. Estas técnicas, sin embargo, son bastante lentas y presentan un gradiente de temperaturas que puede afectar al desarrollo de la reacción produciendo un sobrecalentamiento local que puede conducir a la descomposición de reactivos y productos. En contraposición, en el calentamiento por microondas, la energía atraviesa las paredes del matraz calentando únicamente reactivos y disolventes. Existen incluso reactores especialmente diseñados para que las radiaciones sean uniformes, consiguiéndose un calentamiento más homogéneo. También se observan mejoras en las reacciones a presión promovidas por microondas, ya que se alcanza más rápidamente el punto de ebullición del disolvente empleado. Las mejoras mencionadas consisten en incrementos en los rendimientos con una disminución del tiempo de reacción.

⁵⁸ Revisiones representativas del empleo de microondas en síntesis orgánica: a) Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, 38, 10403. b) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 22, 3659. c) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199. d) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. e) Santagada, V.; Perissutti, E.; Caliendo, G. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1251. f) Loupy, A. (Ed.) *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2002. g) Varma, R. S. *Advances in Green Chemistry: Chemical Synthesis Using Microwave Irradiation*. AstraZeneca Research Foundation India, 2002. h) Hayes, B. L. *Microwave synthesis: Chemistry at the speed of light*. CEM Press, 2002. i) Tierney, J.; Lindstrom, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Blackwell, 2004. j) Hayes, B. L. *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66. k) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. l) Tierney, J. P.; Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Blackwell, 2005. m) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nature Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 51.

A pesar del aumento de velocidad que se observa en determinadas reacciones, el desarrollo de la química en microondas se ha visto frenado por problemas como la falta de reproducibilidad de los resultados o la falta de seguridad de los procesos, esencialmente ligada al trabajo con disolventes volátiles, que incluso pueden llegar a producir explosiones o incendios.

En los últimos años se han desarrollado equipos de microondas que minimizan estos problemas. Los más modernos incorporan sensores de infrarrojos o fibra óptica que informa instantáneamente de la temperatura alcanzada dentro de la reacción, controlándose ésta desde un ordenador. Las reacciones se pueden agitar dentro de la cavidad de microondas por la adición de imanes recubiertos de materiales fabricados a partir de teflón y grafito, que incluso calientan la mezcla de reacción si se emplea un disolvente que no absorba radiación de microondas, como dioxano o tolueno.

El desarrollo de las nuevas técnicas en química de microondas ha permitido cumplir varios objetivos:

- Se mejora la *seguridad* en los procesos,
- Se disminuye su *coste* al permitir introducir mayor cantidad de reactivos en el mismo equipo, facilitándose, además, la elaboración posterior de los procesos.
- Se logran *beneficios medioambientales* que se desprenden de la no utilización de disolventes orgánicos y del hecho de que la cantidad de energía que consumen los reactores de microondas es baja en comparación con otros métodos más tradicionales.⁵⁹

⁵⁹ Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, 6, 128.

3.3.- SÍNTESIS DE 2,5-PIPERAZINADIONAS POR IRRADIACIÓN DE N-BOC DIPÉPTIDOS

Los dipéptidos N-BOC protegidos necesarios como materiales de partida se prepararon a partir de los correspondientes aminoácidos N-BOC protegidos y de los clorhidratos de los ésteres de aminoácido, con liberación previa de las bases libres (tabla 3.1). Se empleó como reactivo de acoplamiento⁶⁰ el

Tabla 3.1

Comp.	R	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	Conf. [‡]	Conf. #	Rto., %
1	Et	H	Me	H	H	S	--	93
2	Et	H	<i>i</i> Pr	H	H	S	--	100
3	Et	H	<i>i</i> Bu	H	H	S	--	100
4	Et	H		H	H	S	--	100
5	Et	H	Bn	H	H	S	--	100
6	Et	H		H	H	S	--	100
7	Me	Me	H	H	H	--	--	93
8	Et		<i>i</i> Pr	H	H	S	--	Ref. 63
9	Et	H	Bn	H	<i>i</i> Pr	S	S	96
10	Me	H	(CH ₂) ₃			S	R	99
11	Et	H	(CH ₂) ₃		<i>i</i> Pr	R	S	92
12	Et	H	(CH ₂) ₃		H	R	--	94

⁶⁰ Revisión: Nájera, C. *Synthesis* **2002**, 1388.

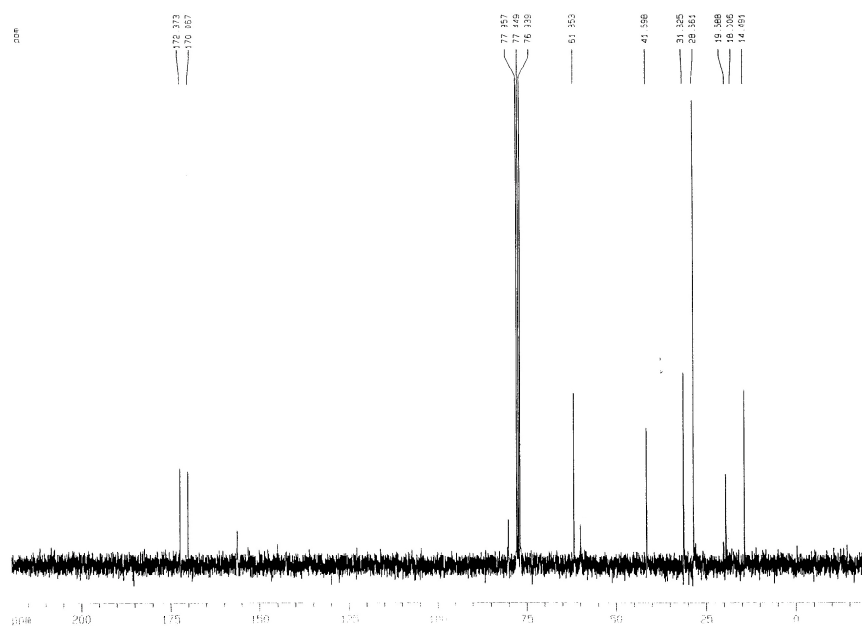
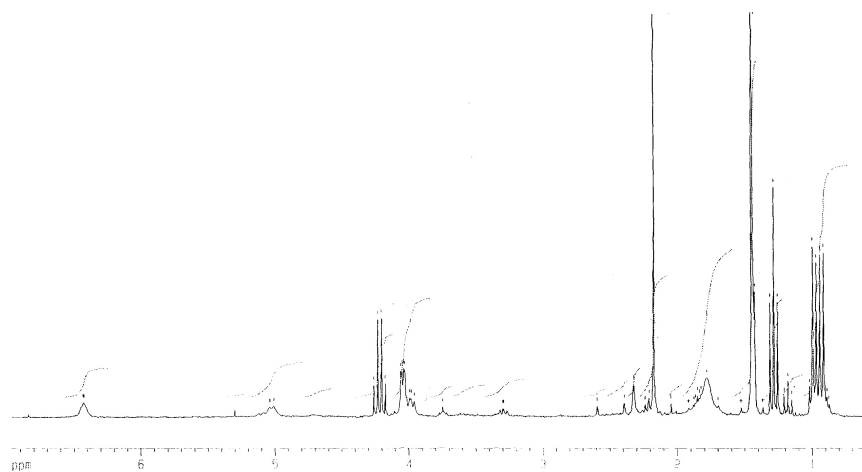
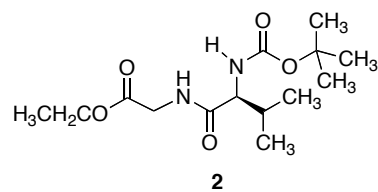
hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), que tiene la ventaja de transformarse en un derivado de urea que no interfiere en el proceso de purificación por ser soluble en medios ácidos.^{61,62} El derivado *N*-sustituido de la glicina utilizado como precursor de **8** se sintetizó por aminación reductora del indol-3-carbaldehído con el éster etílico de la glicina en presencia de cianoborohidruro sódico o, de forma alternativa, por alquilación de glicinato de etilo con gramina.⁶³

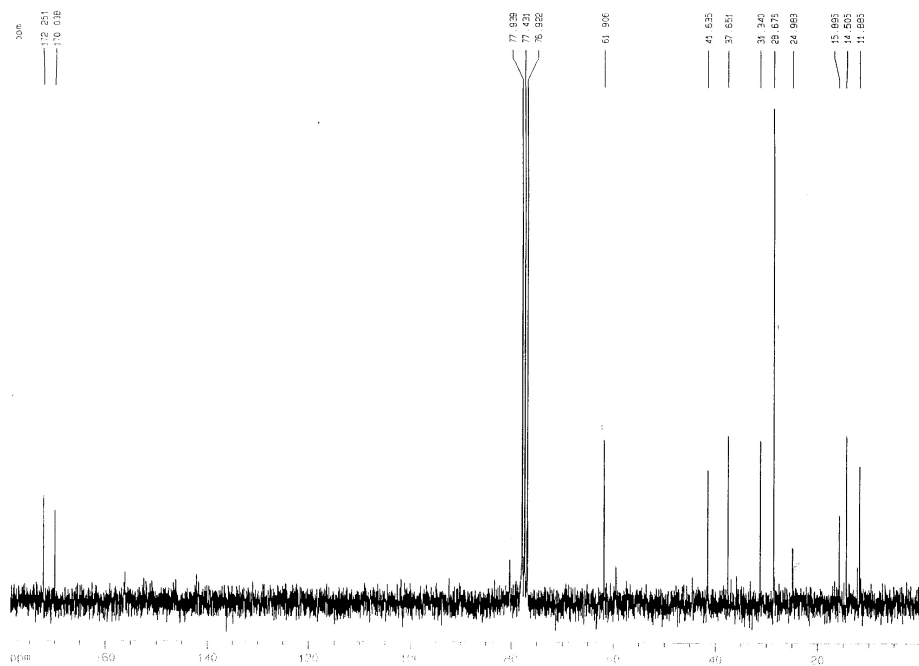
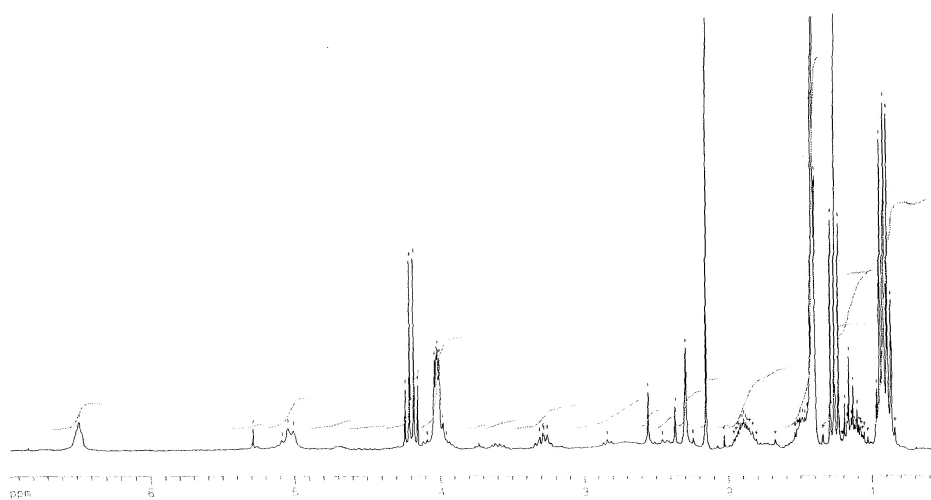
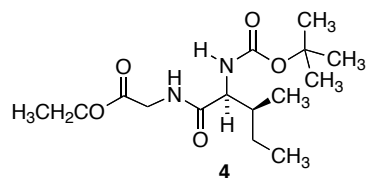
Los dipéptidos se aislaron normalmente como mezclas de rotámeros, lo que complica notablemente su estudio estructural en algunos casos. Como ejemplos, se reproducen a continuación los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **2**, **4** y **5**.

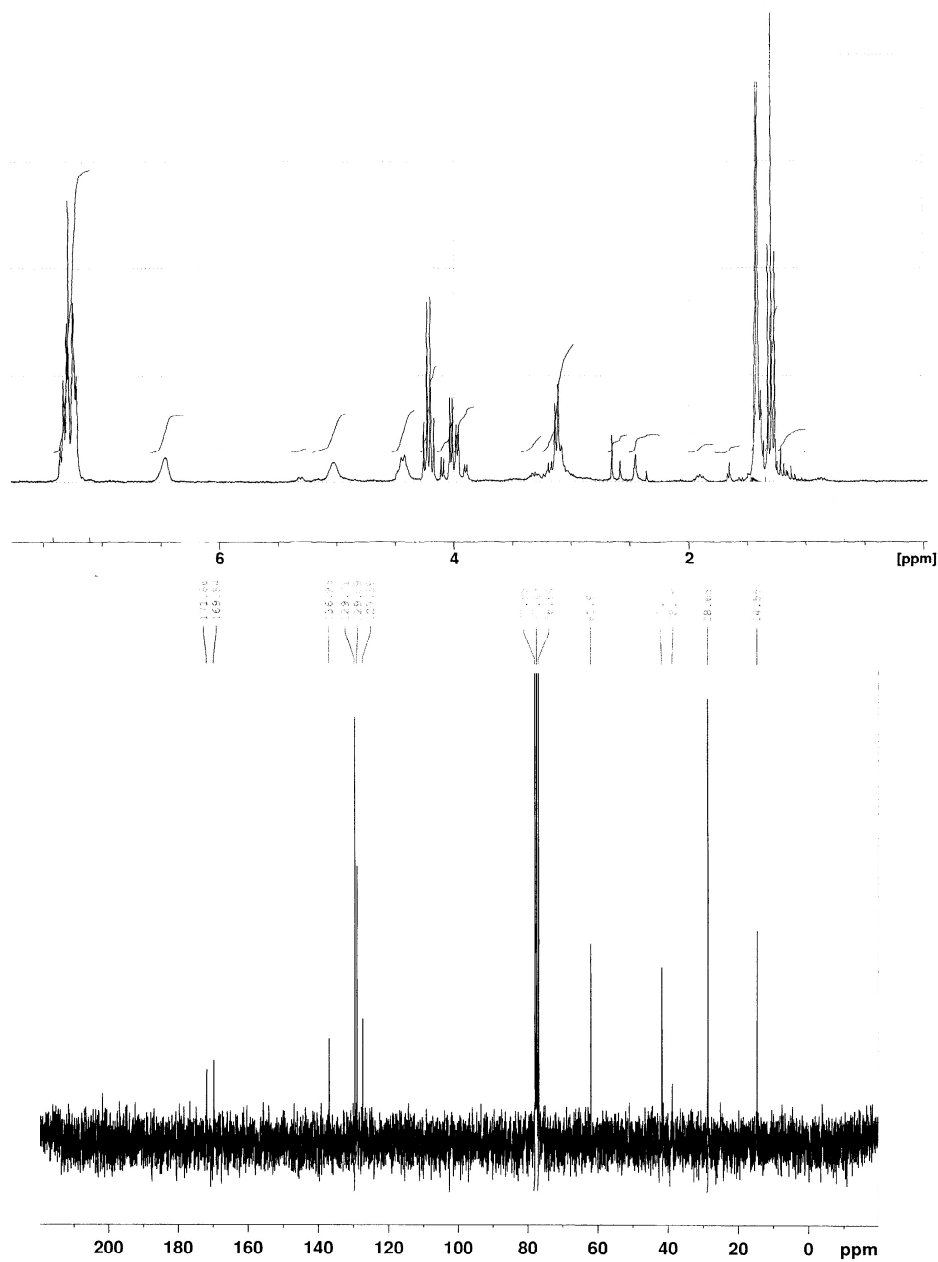
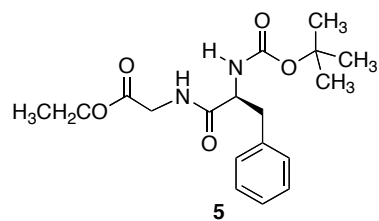
⁶¹ Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.

⁶² Bodanszky, M. *Principles of peptide synthesis* (2ª Ed.). Springer Verlag, 1993.

⁶³ Sánchez, J. D.; Ramos, M. T.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 969.







En la tabla 3.2 aparece la comparación entre los resultados obtenidos en la preparación de varias DKPs sustituidas en la posiciones C-3 y/o N-1 (compuestos **13-20**), a partir de los correspondientes ésteres de dipéptidos N-BOC protegidos utilizando calentamiento tradicional y mediante irradiación con microondas, sin aislamiento de los derivados *N*-desprotegidos. Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia de disolvente y requirieron tiempos de 2-8 minutos bajo irradiación por microondas, frente a 2-4,5 h a 200 °C, cuando se llevó a cabo la pirólisis por medios tradicionales. Además, los rendimientos fueron normalmente mayores en las reacciones facilitadas por irradiación con microondas.

Para los experimentos que implicaban irradiación con microondas se utilizó un horno doméstico, con la potencia regulada a 600 W, empleando un baño de alúmina para concentrar el calor y, a la vez, permitir un conocimiento aproximado de las temperaturas de trabajo.⁶⁴ Algunos experimentos se ensayaron también en un reactor de microondas focalizadas, pero no fue posible lograr que las reacciones terminaran a no ser que la escala de trabajo fuera muy pequeña y los tiempos prolongados.

En nuestros estudios iniciales, las reacciones se irradiaron en pulsos de 1 minuto para evitar el calentamiento excesivo y así, en el experimento descrito en la entrada 1 se utilizaron 6 pulsos de un minuto. Experimentos posteriores demostraron que la precaución de irradiar con pulsos cortos no era necesaria, dado que irradiaciones de hasta 5 minutos seguidos a 600 W eran toleradas sin descomposición (véase, por ejemplo, la entrada 3). Si bien la escala normal de trabajo fue de alrededor de 200-500 mg de dipéptido, las reacciones pudieron escalar con solo una ligera pérdida de rendimiento. Por ejemplo, la preparación del compuesto **13** en la entrada 2 pudo llevarse a cabo con un

⁶⁴ Realizamos algunos intentos infructuosos de emplear gel de sílice con este fin. Comprobamos posteriormente que la temperatura que se alcanza en este caso es inferior a la que se logra con baños de alúmina.

91% de rendimiento partiendo de 1 g de dipéptido, y con un 83% de rendimiento partiendo de 6 g de dipéptido. Otro ejemplo que indica la posibilidad de escalado es el compuesto **19**, que pudo obtenerse con un 98% de rendimiento partiendo de 1 g de dipéptido, y con un 88% de rendimiento partiendo de 3 g. Trabajando a estas escalas, resulta aconsejable un precalentamiento del baño de alúmina antes de introducir el vial con el dipéptido. Por ejemplo, la preparación de **19** a partir de 1 g de dipéptido dio un 97% de rendimiento tras 5 min de precalentamiento y 5 min de reacción, mientras que si se suprimía el calentamiento previo fue necesario un tiempo de 6 x 3 min y el rendimiento obtenido fue del 87%.

Según la bibliografía, la formación del anillo de DKP es fuertemente dependiente de la estructura de los aminoácidos componentes del dipéptido, viéndose favorecida cuando en la estructura del dipéptido se encuentran los aminácidos glicina y prolina y dificultada cuando aparecen aminoácidos más impedidos como valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, tirosina, etc.⁶⁵ También hemos estudiado algunos de estos casos, encontrando rendimientos sólo algo inferiores a los obtenidos con los derivados de alanina tratados en condiciones similares (tabla 3.2, entradas 3-7). El compuesto **15** (entrada 4) ha sido recientemente aislado de bacterias marinas asociadas con la esponja *Ircinia variabilis*.⁶⁶

Por lo que respecta a los dipéptidos *N*-sustituídos, se observa que reaccionan más lentamente (por ejemplo, para el caso $R^1 = \text{Me}$ se necesitaron 8 minutos de irradiación, entrada 8) bajo las condiciones iniciales de pulsos de 1 minuto. En los casos más difíciles se necesitaron varios pulsos largos, como por ejemplo durante la preparación del compuesto **19**, se obtuvo un rendimiento del 66 % después de 6 pulsos de 2 minutos, con pausas intermedias de 2

⁶⁵ Wang, D. X.; Liang, M. T.; Tian, G. J.; Lin, H.; Liu, H. Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 865.

⁶⁶ De Rosa, S.; Mitova, M.; Tommonaro, G. *Biomol. Eng.* **2003**, 20, 311.

minutos, mientras que 3 pulsos de 3 + 3 + 2 minutos con pausas similares condujeron a un rendimiento del 98%.

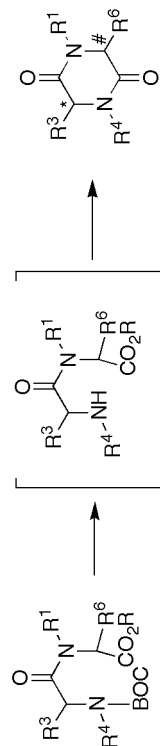
Además del rendimiento y del tiempo de reacción, la integridad estereoquímica es también un aspecto muy importante de la preparación de DKPs. Con referencia a este aspecto, el compuesto **13** (obtenido mediante condiciones térmicas) había demostrado previamente ser enantioméricamente puro por ^1H -RMN en presencia de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.⁶⁷ Por lo que respecta a los compuestos con un único estereocentro, hemos preparado muestras del derivado de valina **20** preparadas mediante tres procedimientos diferentes: (a) pirólisis térmica de un éster de un dipéptido N-BOC protegido; (b) irradiación mediante microondas del mismo material de partida y (c) hidrogenólisis de un éster de un dipéptido N-Cbz protegido seguido por ciclación, procedimiento que se sabe es seguro desde el punto de vista estereoquímico.³⁹ Los productos obtenidos fueron idénticos en todos los aspectos, incluyendo la rotación óptica. Además, ninguna de estas muestras mostró desdoblamiento de ninguna señal de ^1H -RMN tras la adición de $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, con condiciones previamente establecidas en una muestra de referencia racémica de **20** preparada a partir de (\pm) -Val.⁶⁸ Sin embargo, la reacción descrita en la entrada 5, sobre un derivado de (S,S) -Ileu, que es conocida por epimerizarse con mucha facilidad,⁶⁹ condujo bajo condiciones térmicas al compuesto **16** en forma de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. En este caso, las condiciones de ciclación asistida por microondas condujeron a una mezcla de diastereoisómeros en relación 9:1, mostrando así no sólo ventajas en aspecto del mejor rendimiento y menor tiempo de reacción, sino también desde el punto de vista de la integridad estereoquímica.

⁶⁷ Cledera, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349.

⁶⁸ Sánchez, J. D. Tesis doctoral. Universidad Complutense, 2001.

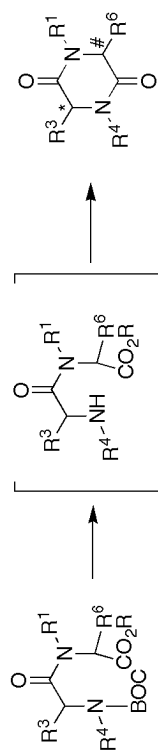
⁶⁹ Smith, G. G.; Evans, R. C.; Baum, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7327.

Tabla 3.2



Comp.	R	R ¹	R ⁶	R ³	R ⁴	Conf. *	Conf. #	Calor (200 °C)		Microondas	
								t, h	Rto., % (diast.)	t, h	Rto., % (diast.)
1	13	Et	H	H	Me	S	--	2	98	5 ^a	65
2	13	Et	H	H	Me	S	--			6 ^b	98
3	14	Et	H	H	ⁱ Pr	S	--	3.5	56	5 ^c	87
4	15	Et	H	H	ⁱ Bu	S	--	3	81	2 ^c	89
5	16	Et	H	H		S	--	4.5	81 (1:1)	5 ^c	91 (9:1)

Tabla 3.2 (cont.)



Cmp.	R	R ¹	R ⁶	R ³	R ⁴	Conf. *	Conf. #	Calor (200 °C)			Microondas	
								t, h	Rto, % (diast.)	t, h	Rto, % (diast.)	
6	17	Et	H	H	Bn	H	--	4.5	72	2 ^c	82	
7	18	Et	H	H	H	H	--	3	69	2 ^c	92	
8	19	Me	Me	H	H	H	--	3 (220 °C)	84	8 ^b	98	
9	20	Et	H	H	ⁱ Pr	H	--	2	90	3 ^c	90	

^aEn ciclos de 1 min de irradiación y 1 min de enfriamiento. ^bIrradiación de 3 + 3 + 2 min, con 2 min de enfriamiento intermedio. ^cIrradiación sin enfriamiento intermedio.

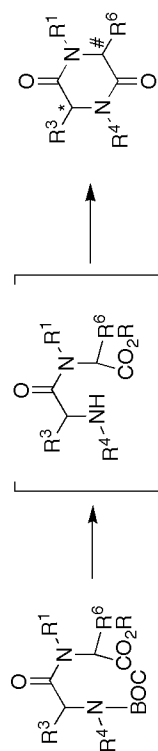
Con el fin de extender la aplicación de nuestro método de ciclación por microondas, se estudió la preparación de dicetopiperazinas 3,6-disustituidas (compuestos **21-23**), como se refleja en la tabla 3.3. De nuevo, se observaron en todos los casos mejores rendimientos y menores tiempos de reacción que los obtenidos con la pirólisis tradicional. Una ventaja de estos compuestos es que, dado que presentan dos estereocentros, la epimerización de uno de ellos conduciría a la formación de dos diastereoisómeros, fácilmente identificables, lo que proporciona una forma sencilla de seguir el curso estereoquímico de estas reacciones.

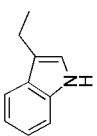
Como se muestra en la tabla 3.3, el isómero *S,S* de ciclo-(Phe-Val) **21** se puede obtener de forma enantioméricamente pura empleando condiciones de síntesis asistida por microondas, mientras que las condiciones térmicas conducen a mezclas de diastereoisómeros. Sin embargo, la *ciclo*-(D-Trp-L-Pro), un producto natural aislado de cepas de *Aspergillus ustus*,⁷⁰ se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en relación 2:1 utilizando ambos tipos de condiciones. Cabe destacar, no obstante, que las condiciones de irradiación por microondas permitieron mejorar el rendimiento. Para terminar, y dado que varios diastereoisómeros de la *ciclo*-(Pro-Val) son compuestos naturales,⁷¹ algunos de ellos con actividad antibacteriana,^{71b} estudiamos la preparación del compuesto **23**. Como se refleja en la entrada 3, este compuesto se obtuvo con un 76 % de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1 utilizando las condiciones de irradiación por microondas, mientras que utilizando las condiciones térmicas no fue posible obtener ningún producto de ciclación. Un intento de aumentar el rendimiento prolongando el precalentamiento del baño de alúmina de 8 a 12

⁷⁰ Steyn, P. S. *Tetrahedron* **1973**, 29, 107-120.

⁷¹ (a) Schmitz, F. J.; Vanderah, D. J.; Hollenbeak, K. H.; Enwall, C. E. L.; Gopichand, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3941-3945. (b) Fdhila, F.; Vázquez, V.; Sánchez, J. L.;

Tabla 3.3

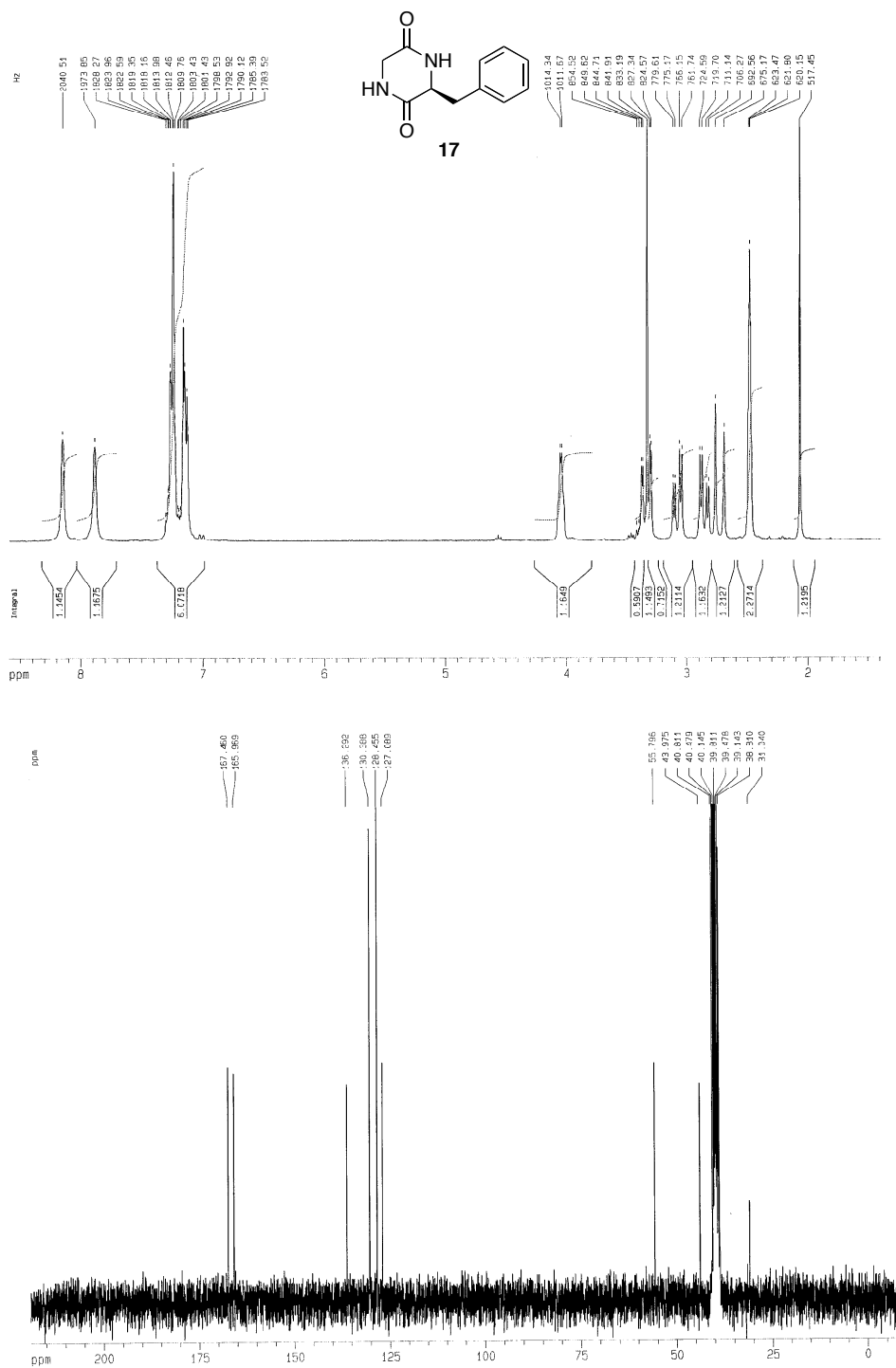


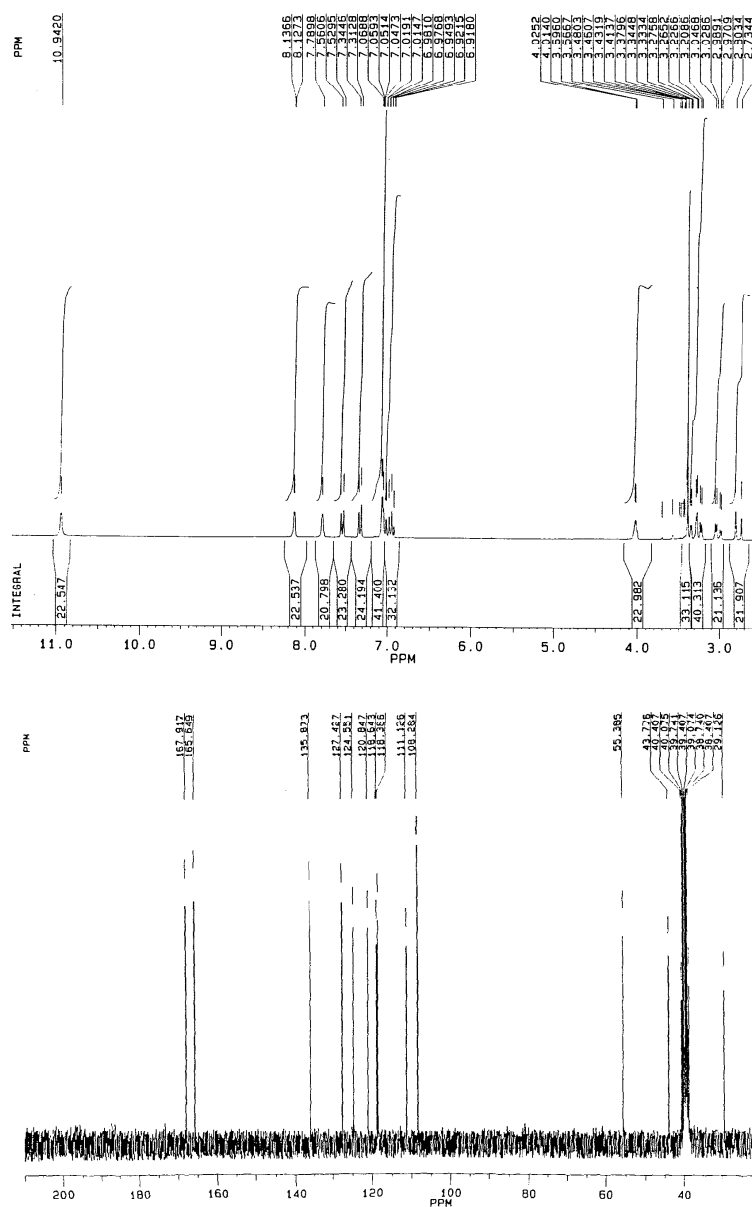
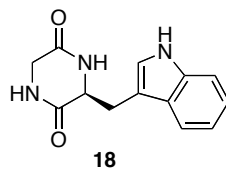
Cmp.	R	R ¹	R ⁶	R ³	R ⁴	Conf. *	Conf. #	Calor (200 °C)			Microondas	
								t, h	Rto, % (diast.)	t, h	Rto, % (diast.)	
1	21	Et	H	ⁱ Pr	Bn	H	S	S	2	92 (1:1)	8 ^a	98
2	22	Me	H		(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	S	R	2	82 (2:1)	2 ^b	95 (2:1)
3	23	Et	H	ⁱ Pr	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	R	S	2	0	5 ^c	76 (3:1)
4	23	Et	H	ⁱ Pr	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	R	S			5 ^c	99 (1:1)

^aEn ciclos de 1 min de irradiación y 1 min de enfriamiento. ^bIrradiación sin enfriamiento intermedio. ^cIrradiación sin enfriamiento intermedio, pero con precalentamiento del baño de alúmina

minutos antes de la introducción en el baño del vial con la mezcla de reacción tuvo éxito (99 % de rendimiento), pero en este caso la relación de la mezcla de diastereoisómeros fue de 1:1, como queda reflejado en la entrada 4.

Se reproducen a continuación algunos espectros representativos de los derivados de 2,5-piperazinadiona sintetizados (compuestos **17** y **18**), cuya interpretación y asignación son inmediatas.





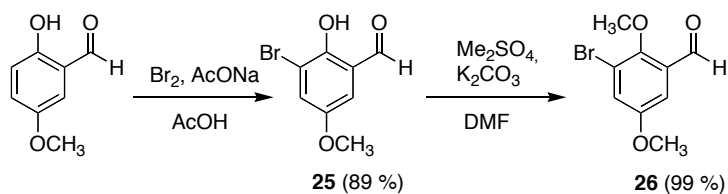
4. Generación del anillo D

4.1. PREPARACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS NO COMERCIALES

La condensación de las 2,5-piperazinadionas obtenidas se ha llevado a cabo con cinco aldehídos aromáticos, dos de los cuales tuvieron que prepararse, al tratarse de compuestos no comerciales. Para ello se utilizaron procedimientos bibliográficos ligeramente modificados.

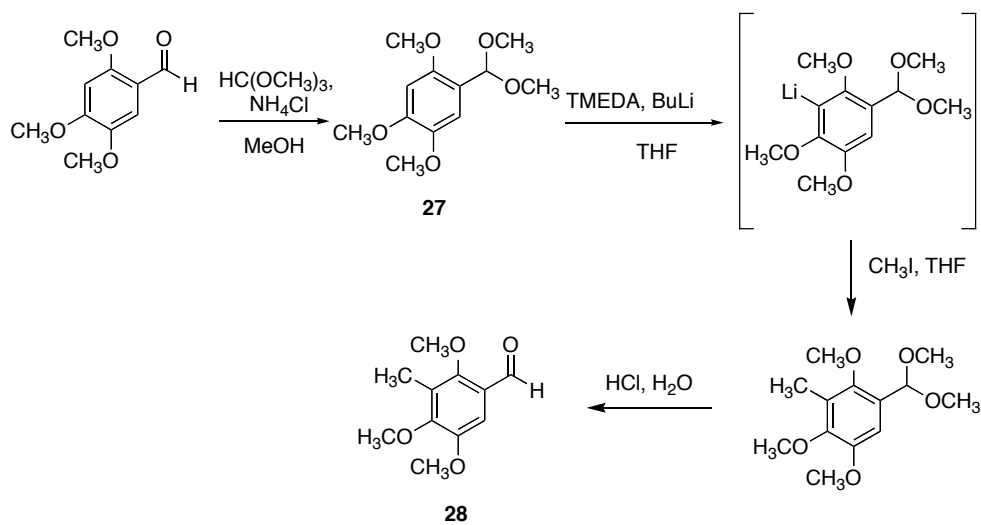
La síntesis del 3-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído **26** se llevó a cabo utilizando una modificación de un método bibliográfico⁷² basado en la bromación del 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído con bromo en ácido acético, seguida de una posterior metilación del oxígeno fenólico con sulfato de dimetilo en medio básico (esquema 4.1).

⁷² Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 525.



Esquema 4.1

La preparación del 3-metil-2,4,5-trimetoxibenzaldehído⁷³ (**28**) se llevó a cabo por tratamiento del 2,4,5-trimetoxibenzaldehído con ortoformiato de metilo en metanol para la obtención del dimetilacetal **27**, seguido de alquilación con yoduro de metilo del derivado *o*-litiado del compuesto protegido (esquema 4.2).



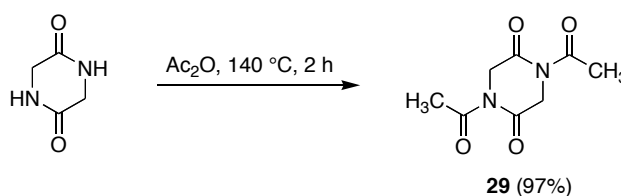
Esquema 4.2

⁷³ González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1589.

4.2.- PREPARACIÓN DE 3-ARILMETIL-2,5-PIPERAZINADIONAS POR MONOCONDENSACIÓN DE 2,5-PIPERAZINADIONAS CON ALDEHÍDOS AROMÁTICOS

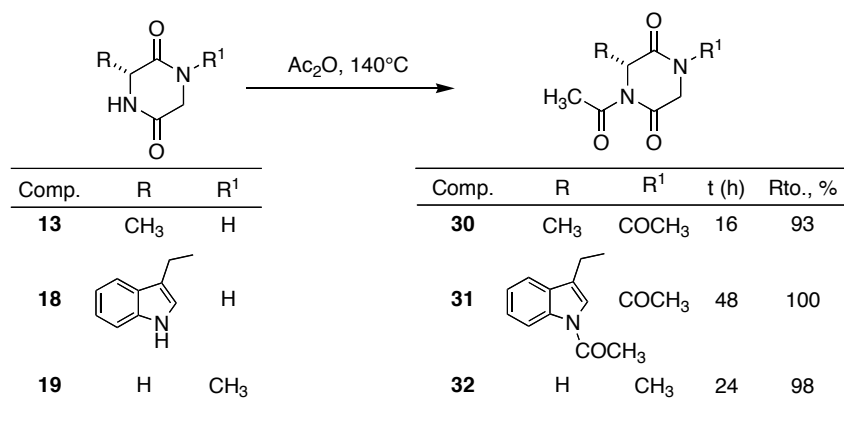
La condensación de 2,5-piperazinadionas con aldehídos aromáticos requiere la presencia de sustituyentes en el nitrógeno para evitar la interferencia de los grupos N-H ácidos, y normalmente se lleva a cabo sobre derivados *N*-acetilados, que en principio son más reactivos porque el efecto aceptor del grupo acetilo incrementa la acidez de los protones vecinos a los grupos carbonilo. Resumimos a continuación la preparación de los compuestos de partida necesarios para nuestro estudio.

En primer lugar, la 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona **29** se obtuvo por tratamiento de 2,5-piperazinadiona comercial con anhídrido acético a reflujo (esquema 4.3).



Esquema 4.3

Las mismas condiciones permitieron transformar los compuestos **13**, **18** y **19** en los derivados acetilados **30**, **31** y **32**. En el segundo caso, fue necesaria una reacción más prolongada, para lograr la acetilación completa del nitrógeno indólico, ya que en las condiciones habituales se obtenían mezclas de compuestos (esquema 4.4).

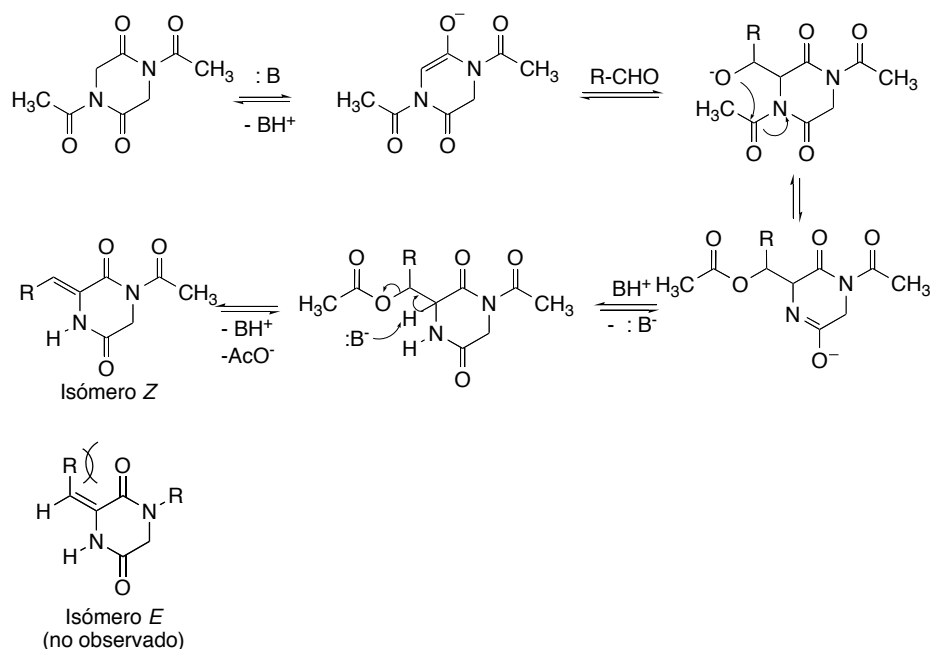


Esquema 4.4

En una etapa posterior, estudiamos la reacción de condensación aldólica de los compuestos **29-32** con aldehídos aromáticos. En estas reacciones, según se describe en la bibliografía, la condensación va acompañada por la desacetilación del nitrógeno contiguo al carbono que se une al aldehído. Sobre la base del aislamiento de intermedios *O*-acetilados, se ha propuesto⁷⁴ para esta desacetilación el mecanismo resumido en el esquema 4.5, que supone una adición inicial del aldehído al metileno activo, seguida de transferencia intramolecular de acilo al oxígeno del aldehído y eliminación final. La configuración *Z* de los productos de reacción se atribuye⁷⁵ a un control termodinámico de la reacción, siendo más estable el isómero *Z* a causa de una menor interacción entre el grupo alquilo y el carbonilo en la estructura *E*.

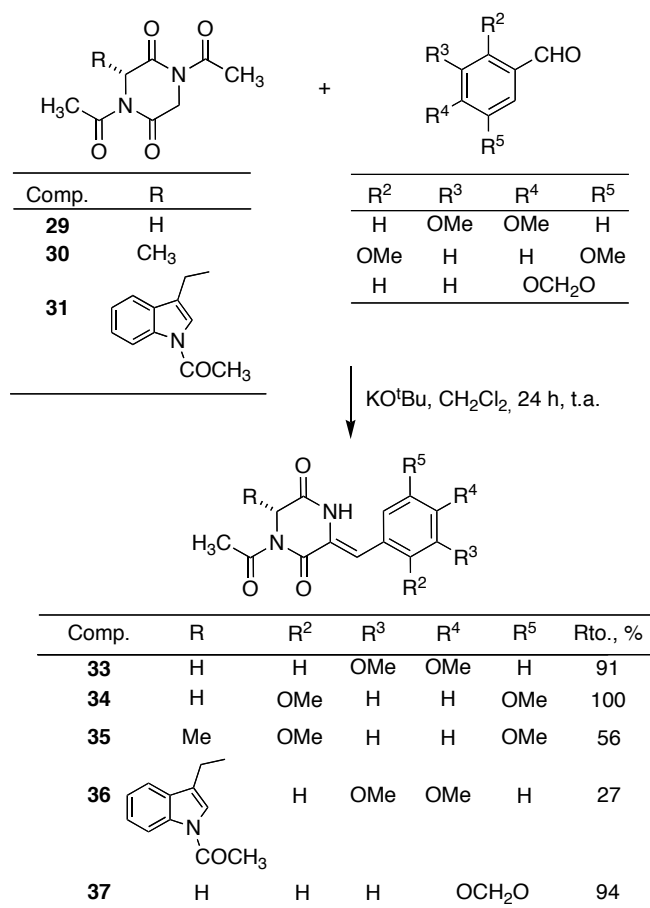
⁷⁴ Ver, por ejemplo: Fukuyama, F.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5196.

⁷⁵ Pines, S.; Karady, M.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1762.



Esquema 4.5

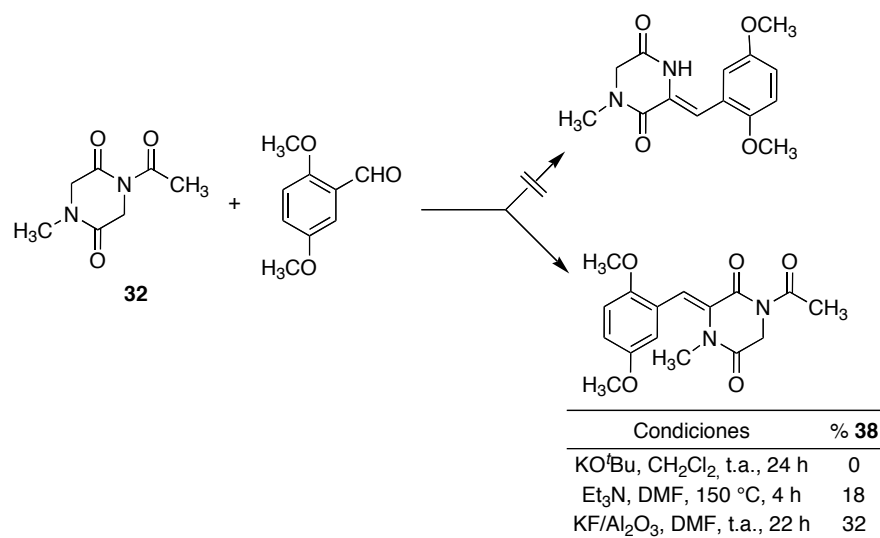
Cuando aplicamos a combinaciones de los compuestos **29-31** y aldehídos aromáticos las condiciones experimentales habituales para este tipo de reacciones, consistentes en el tratamiento a temperatura ambiente en presencia de *tert*-butóxido potásico como base, observamos la formación, generalmente con buen rendimiento, de los compuestos de monocondensación **33-37** (esquema 4.6). Los aldehídos aromáticos seleccionados fueron el 2,5-dimetoxibenzaldehído, el 3,4-dimetoxibenzaldehído y el piperonal, con la intención de que los grupos alquiloxy facilitasen la reacción de ciclación conducente al anillo D a causa de su efecto donador electrónico.



Esquema 4.6

La condensación del compuesto **32** con aldehídos aromáticos fue un caso especial, ya que no tuvo lugar en la posición adyacente al grupo acetilo. El empleo de *terc*-butóxido potásico como base, en este caso, condujo a una mezcla muy compleja. Se ensayaron también condiciones alternativas consistentes en el empleo de trietilamina en dimetilformamida, resultando también mezclas complejas de las que únicamente pudo aislarse en uno de los experimentos el compuesto de monocondensación **38** con bajo rendimiento.

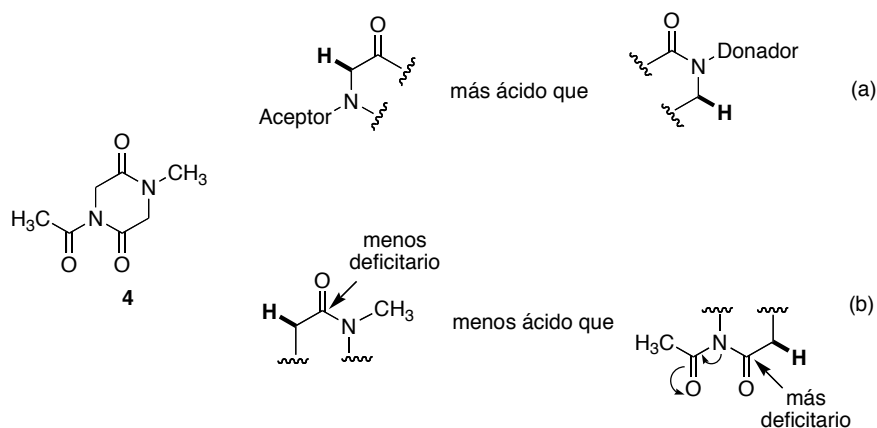
Este compuesto fue también el único producto aislado cuando se utilizó como base fluoruro potásico soportado sobre alúmina⁷⁶ (esquema 4.7).



Esquema 4.7

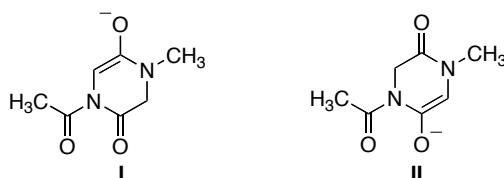
Las reacciones que llevan al compuesto **38** son de interés porque en ellas compiten dos posiciones diferentes vecinas a carbonilo, una de ellas adyacente a un grupo *N*-metilo y otra a un grupo *N*-acetilo. Aunque generalmente se acepta que el efecto aceptor del grupo acetilo aumenta la acidez de los protones del metileno vecino a su nitrógeno⁷⁹ (esquema 4.8a), nuestro resultado contradice esta suposición, y podría explicarse teniendo en cuenta que el carbonilo vecino a la posición donde se observa la reacción es más deficitario que el otro, a causa del efecto aceptor del acetilo, por lo que estabilizaría en mayor grado una carga negativa adyacente (esquema 4.8b). Ambos efectos son opuestos y difíciles de cuantificar, aunque en caso de predominar el segundo se explicarían mejor nuestras observaciones.

⁷⁶ Villemin, D.; Alloum, A. B. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3325.



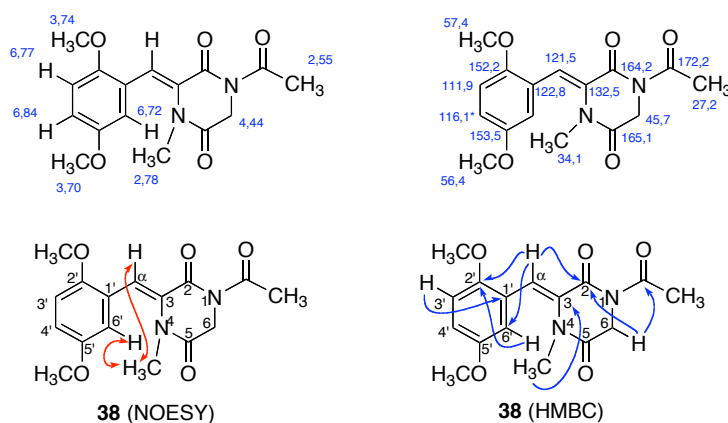
Esquema 4.8

Están a favor de esta explicación algunos cálculos de tipo semiempírico (PM3) de los dos aniones posibles (**I** y **II**), empleando el programa Spartan 02. Estos cálculos demuestran una mayor estabilidad de la especie **II** (6,03 kcal.mol⁻¹), lo que indica que los hidrógenos vecinos al grupo *N*-metilo son más ácidos, en concordancia con la estructura del producto observado. Este resultado se confirmó mediante un cálculo *ab initio*, utilizando en este último caso la aproximación de Hartree-Fock con un nivel de teoría 6-31G*, que dio una diferencia de energía potencial de 9,83 kcal.mol⁻¹ a favor de la especie **II**. Una explicación alternativa basada en efectos estéricos puede descartarse, debido al pequeño volumen del anión fluoruro.

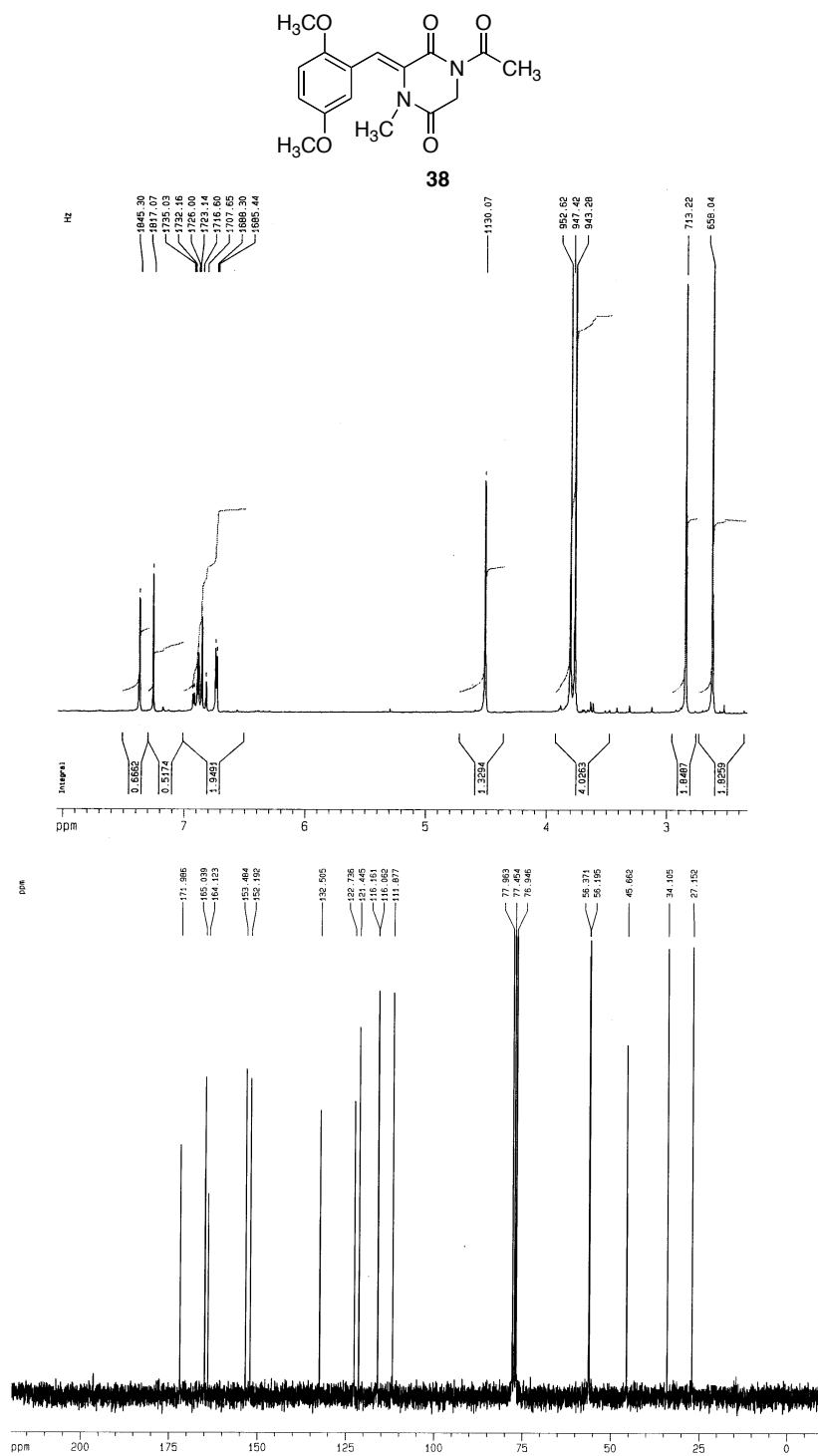


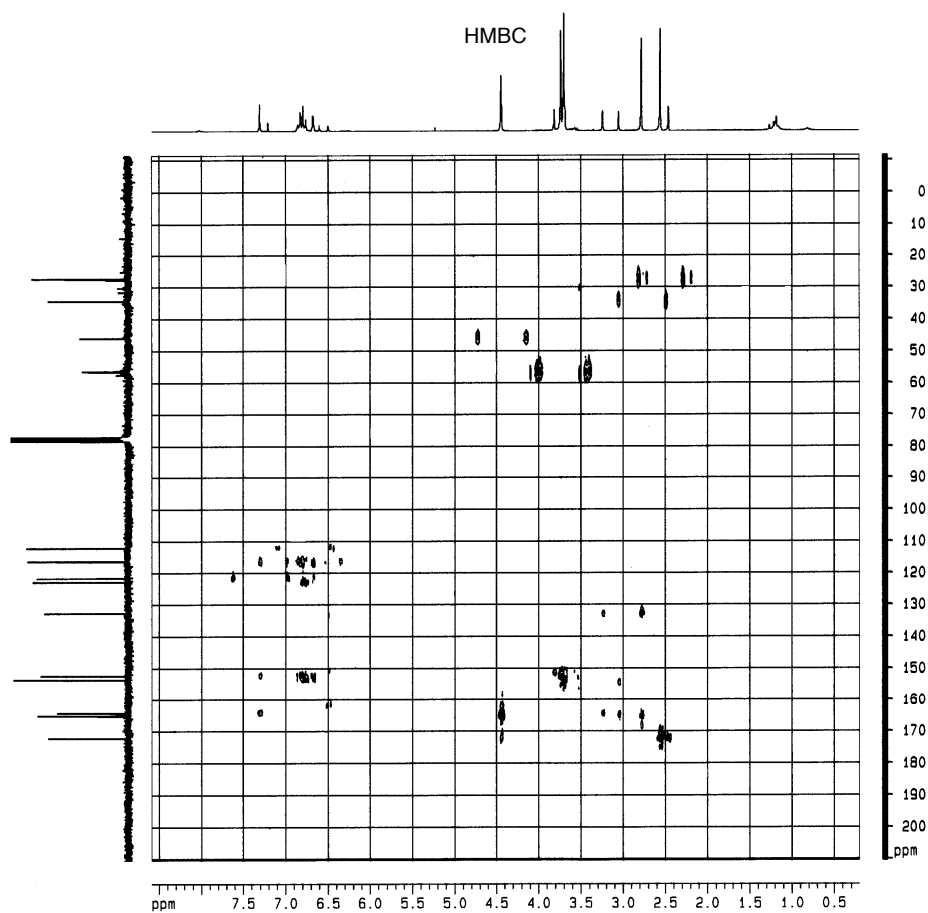
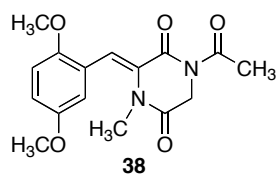
La asignación de la estructura **38** se basó, en primer lugar, en un experimento NOESY, el cual presenta dos señales que indican la proximidad del grupo *N*-

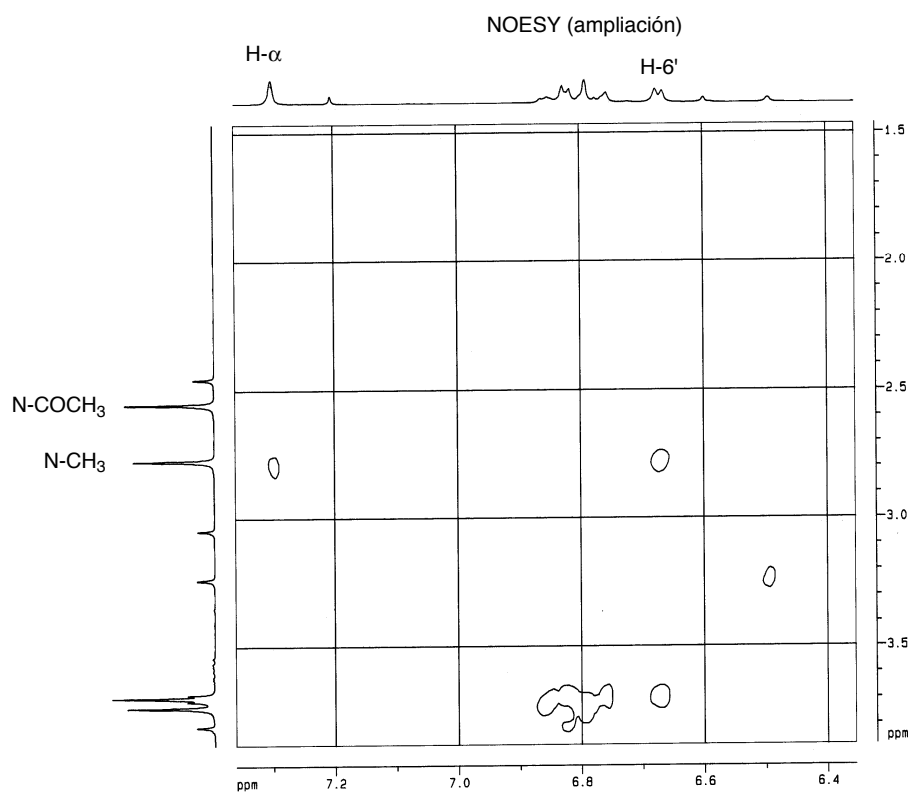
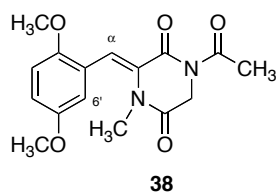
CH₃ y el anillo aromático, ya que se observa efecto NOE entre el grupo CH₃ y los protones H α y H_{6'}. El experimento HMBC ha permitido confirmar que el grupo acetilo se encuentra al mismo lado que la posición 6, debido a las correlaciones presentes entre los protones H₆ y el carbono del grupo CO. El resto de las correlaciones presentes en el espectro HMBC, han permitido asignar los carbonos del anillo aromático a partir del protón H α , como se indica en la figura adjunta y, a partir de ellos, sus protones en el experimento HMQC.



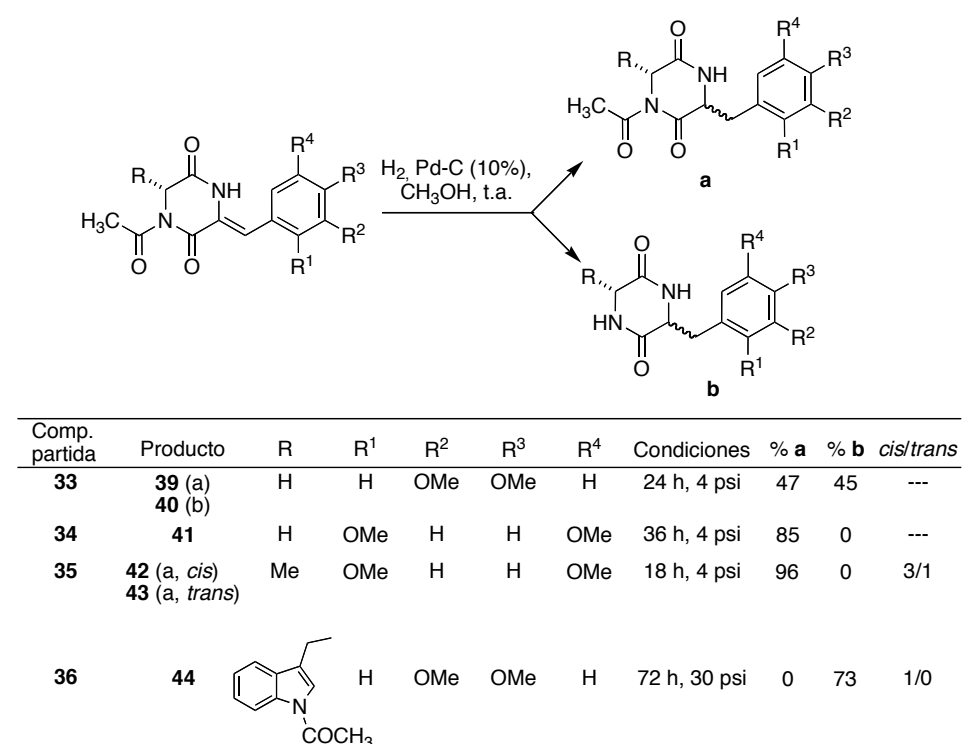
Se reproducen a continuación los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, HMBC y NOESY del compuesto **38**.







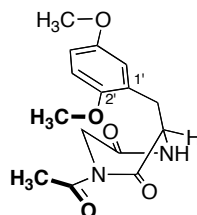
El siguiente paso de nuestro estudio consistió en la reducción del doble enlace exocíclico de los compuestos de condensación **33-36**, que condujo a los compuestos **39-44** y se llevó a cabo por hidrogenación catalítica (esquema 4.9).



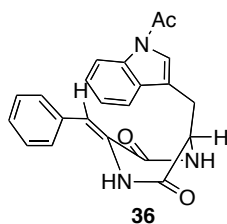
Esquema 4.9

Puede observarse que, en el caso de partir de los 3,4-dimetoxi derivados **33** y **36**, la reducción va acompañada por la desacetilación parcial o total del nitrógeno de piperazinadiona, resultando, respectivamente, una mezcla de los compuestos acetilado **39** y desacetilado **40**, o bien el compuesto totalmente desacetilado **44**. Esta desacetilación tiene lugar probablemente por metanolisis, y ocurre en los productos de la reacción de hidrogenación carentes de los sustituyentes metoxilo R¹ en la posición 2' del anillo

aromático, ya que estos sustituyentes pueden influir sobre el grupo acetilo porque el grupo arilmetilo está plegado sobre el sistema de piperazinadiona:



Resulta interesante comentar las dificultades experimentadas en la hidrogenación de **36** a **44**, que requirió tiempos muy prolongados y condiciones de presión. Esta baja reactividad de **36** puede atribuirse a la conformación del grupo indolilmetilo, que probablemente tiende a disponerse sobre el anillo de piperazinadiona, como se ha observado en otros derivados de tipo 3-arilmetilen-2,5-piperazinadiona.⁷⁷ Esta disposición dificultaría la hidrogenación de **36**, a la vez que permite explicar su total diastereoselectividad en comparación con la del derivado de alanina **35**:

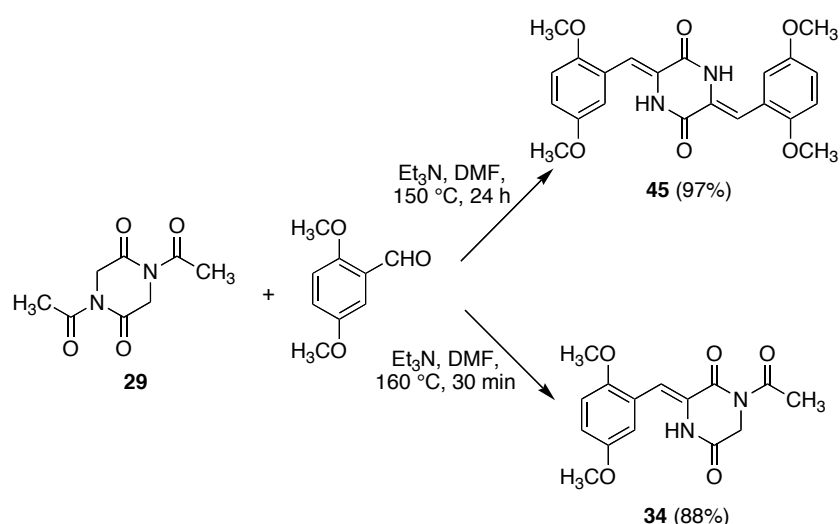


Los productos desacetilados **40** y **44** resultan inadecuados para nuestro estudio, ya que sus dos grupos NH competirían en posteriores reacciones destinadas a la creación del anillo D. En general, las reacciones llevadas a cabo presentan la desventaja de la formación de productos de desacetilación y la ausencia de selectividad *cis-trans*, lo que nos llevó a abandonar esta primera aproximación.

⁷⁷ Revisión: Anteunis, M. J. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 627.

4.3.- PREPARACIÓN DE 3-ARILMETIL-2,5-PIPERAZINADIONAS BASADA EN LA CONDENSACIÓN DOBLE DE 2,5- PIPERAZINADIONAS CON ALDEHÍDOS AROMÁTICOS

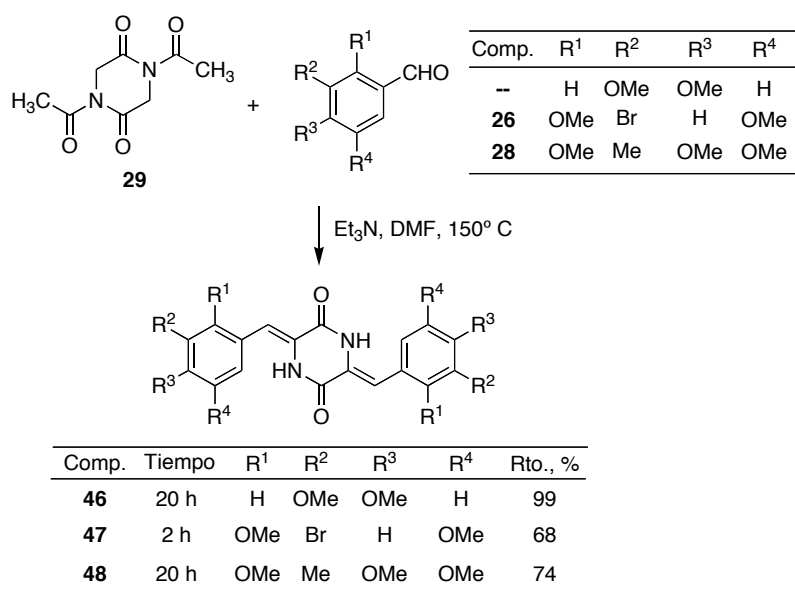
El estudio de la aproximación alternativa basada en la condensación aldólica doble de 2,5-piperazinadionas no sustituidas en las posiciones C-3 y C-6 con aldehídos aromáticos seguida de un proceso de reducción selectiva se inició con el tratamiento de la 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona **29** con el 2,5-dimetoxibenzaldehído. Esta reacción se llevó a cabo en condiciones encontradas en la bibliografía (reflujo en dimetilformamida, con trietilamina como base),⁷⁸ obteniéndose el compuesto **45** con rendimiento del 97%. Empleando tiempos cortos, fue posible controlar la reacción para que proporcionara exclusivamente el derivado de monocondensación **34**, también con excelente rendimiento (esquema 4.10).



Esquema 4.10

⁷⁸ Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Szajda, M.; Li, Q. L.; Caster, K. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 591.

La aplicación de esta metodología a otros aldehídos, como el 3,4-dimetoxibenzaldehído, el 3-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído **26** y el 3-metil-2,4,5-trimetoxibenzaldehído **28**, permitió la obtención de los compuestos **46-48** con buenos rendimientos en todos los casos (esquema 4.11).

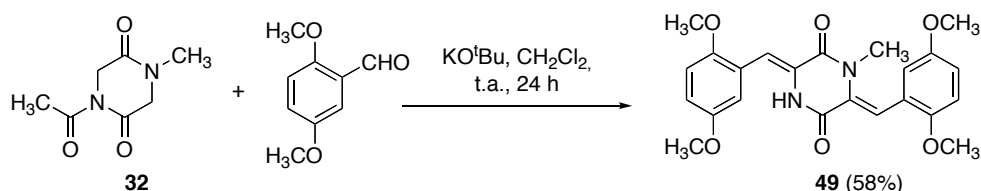


Esquema 4.11

La transformación del compuesto **38** en el derivado de doble condensación planteó más dificultades, y las condiciones más adecuadas que se encontraron consistieron en el empleo de *terc*-butóxido como base⁷⁹ y diclorometano como medio de reacción,⁸⁰ resultando el compuesto **49** con un 58% de rendimiento (Esquema 4.12).

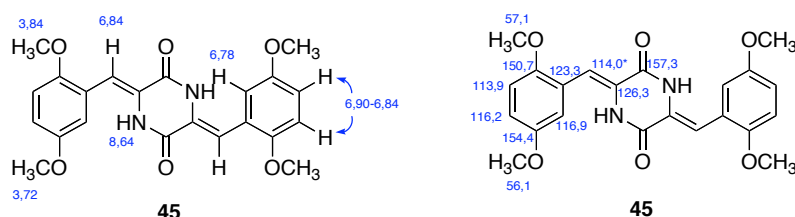
⁷⁹ a) Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron* **1973**, 1135. b) Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron*, **1974**, 667.

⁸⁰ González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1589.



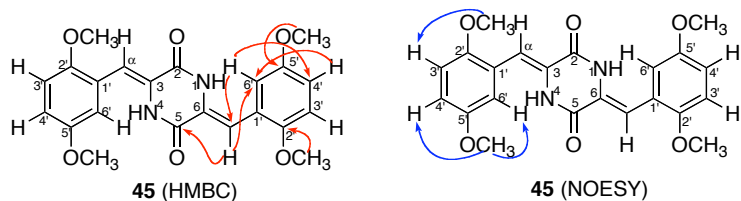
Esquema 4.12

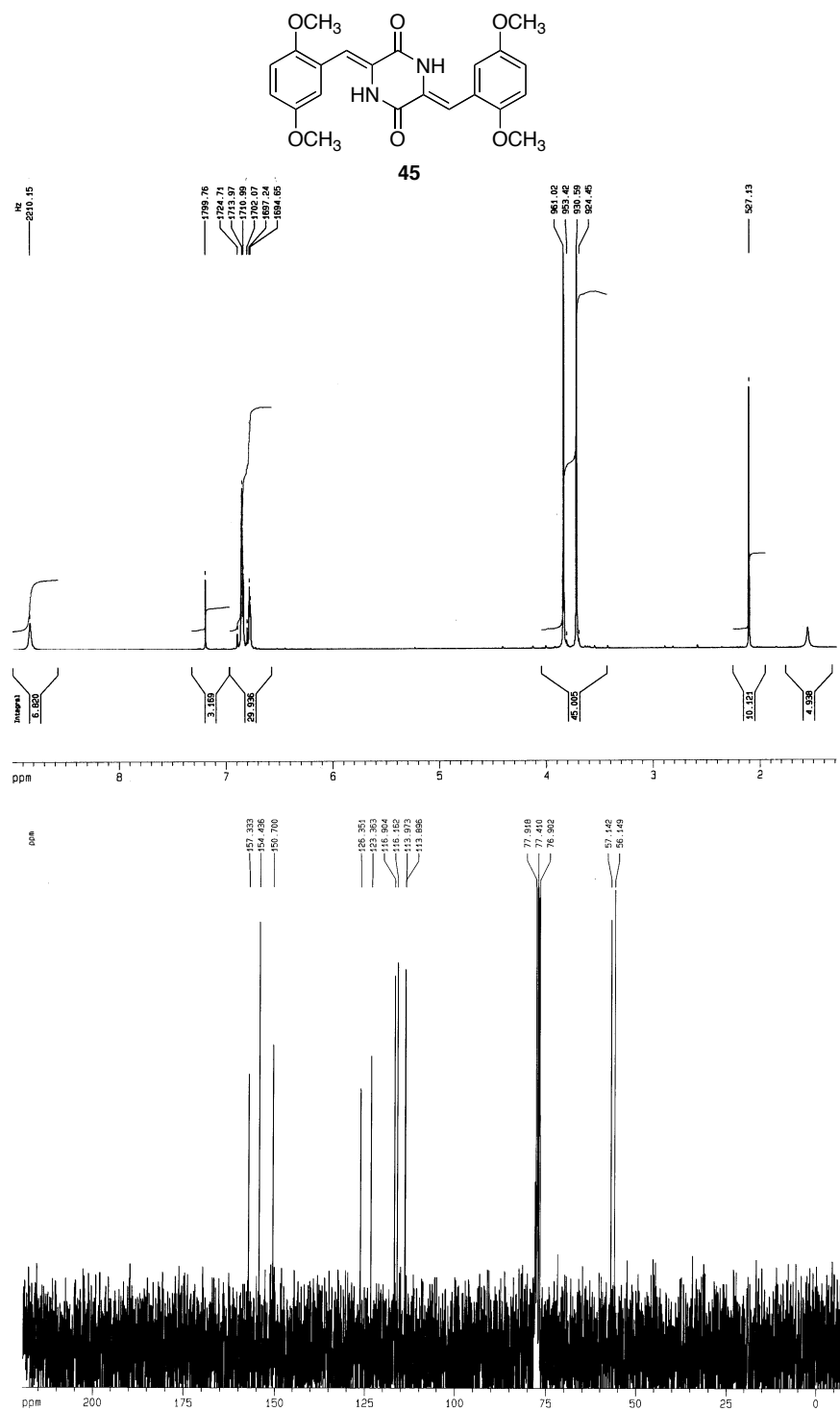
La mayor parte de las asignaciones espectroscópicas de los compuestos de condensación mencionados en este apartado resultaron triviales. Como ejemplo, se resume a continuación la asignación de los datos espectroscópicos del compuesto **45**.

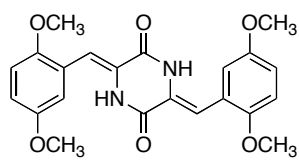


Para esta asignación, se ha partido del efecto NOE observado en el espectro NOESY entre los protones de los grupos metoxilo y los protones aromáticos. El $\text{C}_5\text{-OCH}_3$ (a 3,72 ppm) presenta dos señales, a causa de la proximidad de los protones H_4 y H_6 , mientras que el grupo metoxilo situado en C_2 (3,84 ppm) da efecto NOE sólo con el multiplete a 6.90-6.84 ppm donde se encuentran H_3 y H_5 , además de H_4 . La identificación de los dos grupos metoxilo permitió, además, deducir el desplazamiento de los carbonos C_2 (150,7 ppm) y C_5 (a 154,4 ppm) por las correlaciones observadas en el experimento HMBC y con éstos se han asignado los demás carbonos del anillo aromático según se indica en la figura mediante los espectros de HMBC y HMQC. El carbono a 116,2 ppm se ha asignado a C_4 por observarse su correlación con el protón H_6 . La asignación para el protón H_α se ha obtenido

de la correlación entre la señal a 157,3, atribuida al grupo CO del anillo de dicetopiperazina y el multiplete situado a 6.90-6.84 ppm, en el experimento HMBC. El C_{α} se atribuyó, en el experimento HMQC, a una de las señales situadas a 113 ppm. Las señales a 123,4 y 126,4, que no presentan correlación alguna, se han asignado a $C_{1'}$ y C_3 respectivamente, por comparación con otros espectros de compuestos semejantes.

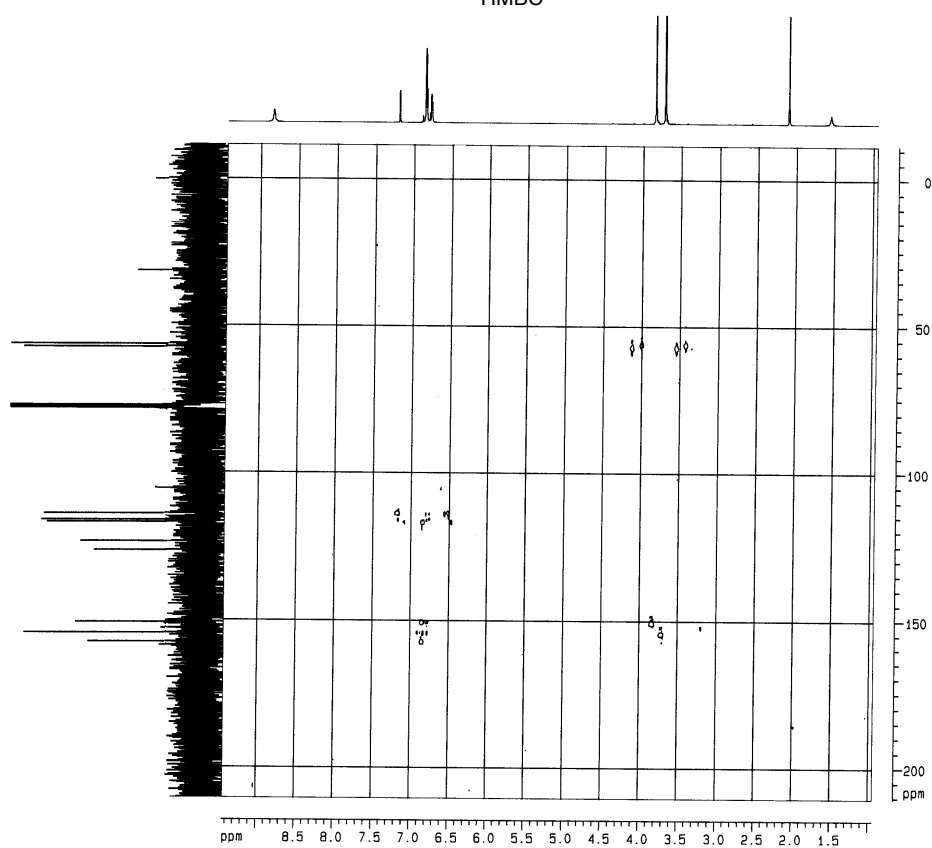




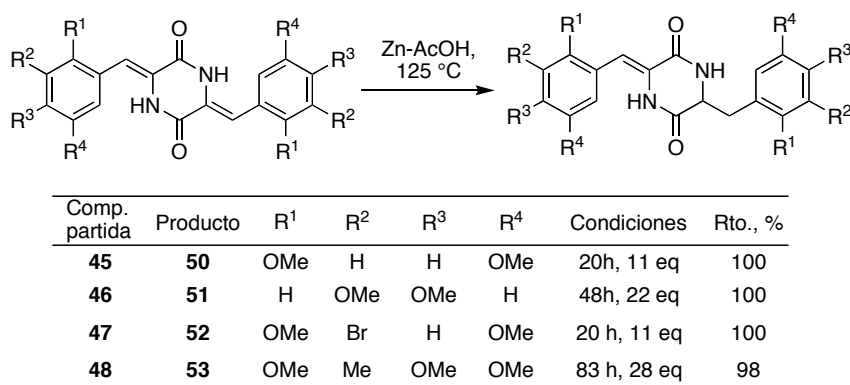


45

HMBC



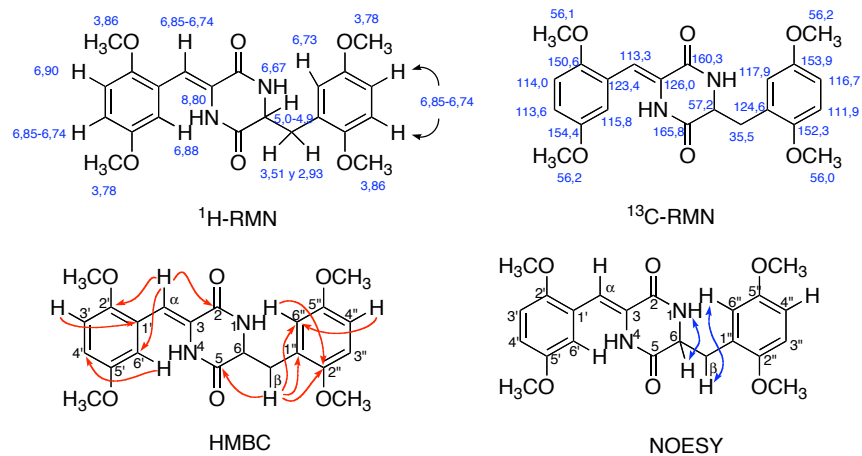
Ya se ha mencionado que uno de nuestros objetivos es la ruptura de la simetría C_2 de los compuestos de doble condensación mediante la reducción selectiva de uno de sus dos dobles enlaces. Esta transformación se logró, con rendimientos excelentes, por tratamiento de los compuestos con zinc en ácido acético, en condiciones descritas en la bibliografía,⁸¹ y proporcionó los compuestos **50-53** (esquema 4.13). Es probable que la facilidad con que se consigue la reducción selectiva de uno de los dobles enlaces tenga relación con un efecto conformacional como el descrito para el caso del compuesto **44**, ya que es probable que el grupo arilmetileno de los compuestos parcialmente reducidos se disponga sobre el anillo de piperazinadiona y dificulte una posible segunda reacción de reducción.

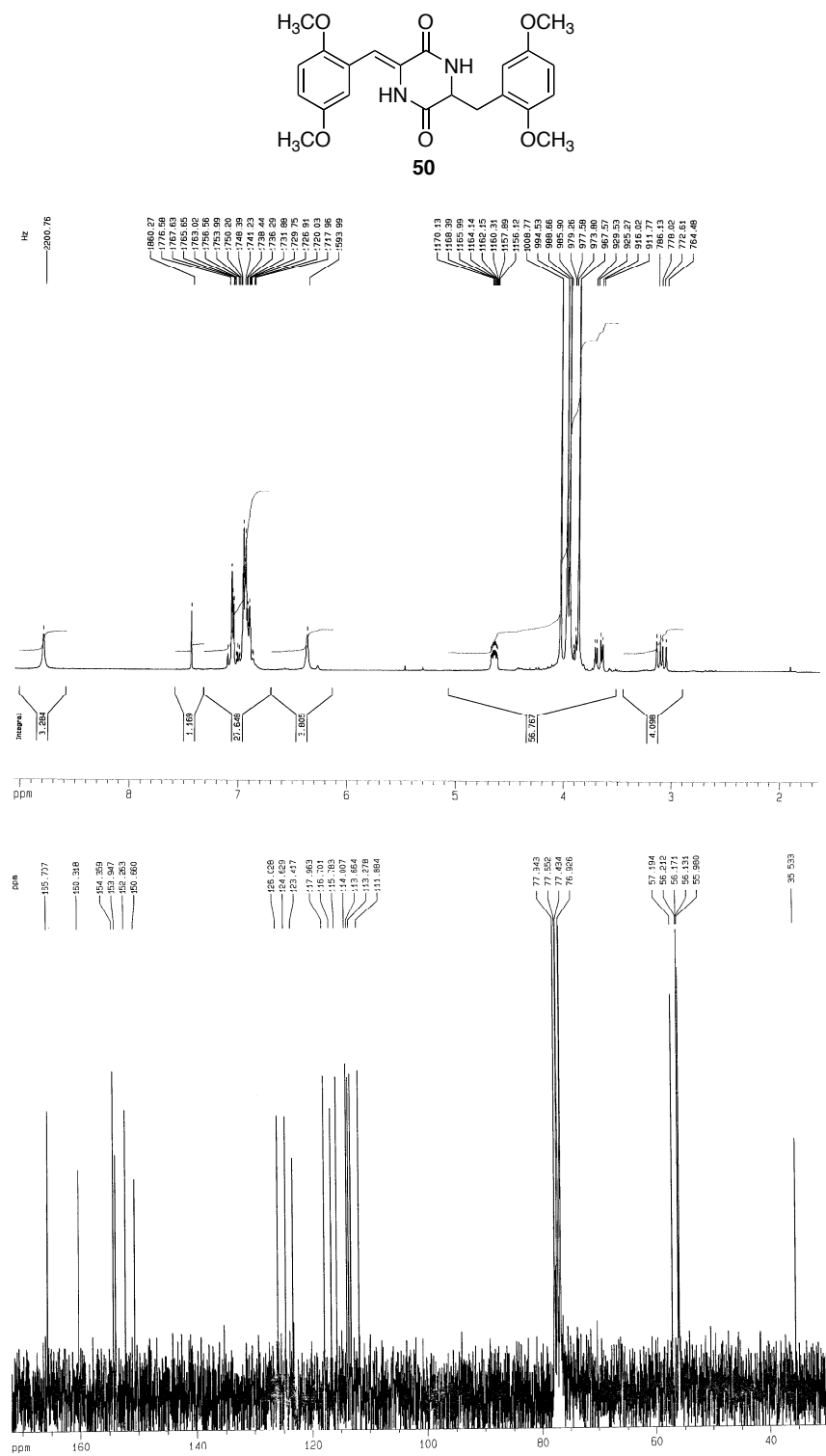


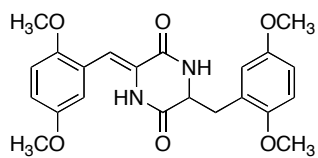
Esquema 4.13

La asignación de los espectros del compuesto **50** se ha basado en las correlaciones halladas en el experimento HMBC para los protones H_α y H_β , así como en los efectos NOE encontrados en un experimento NOESY, que se resumen a continuación:

⁸¹ Marcuccio, S. M.; Elix, J. A. *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 1791.

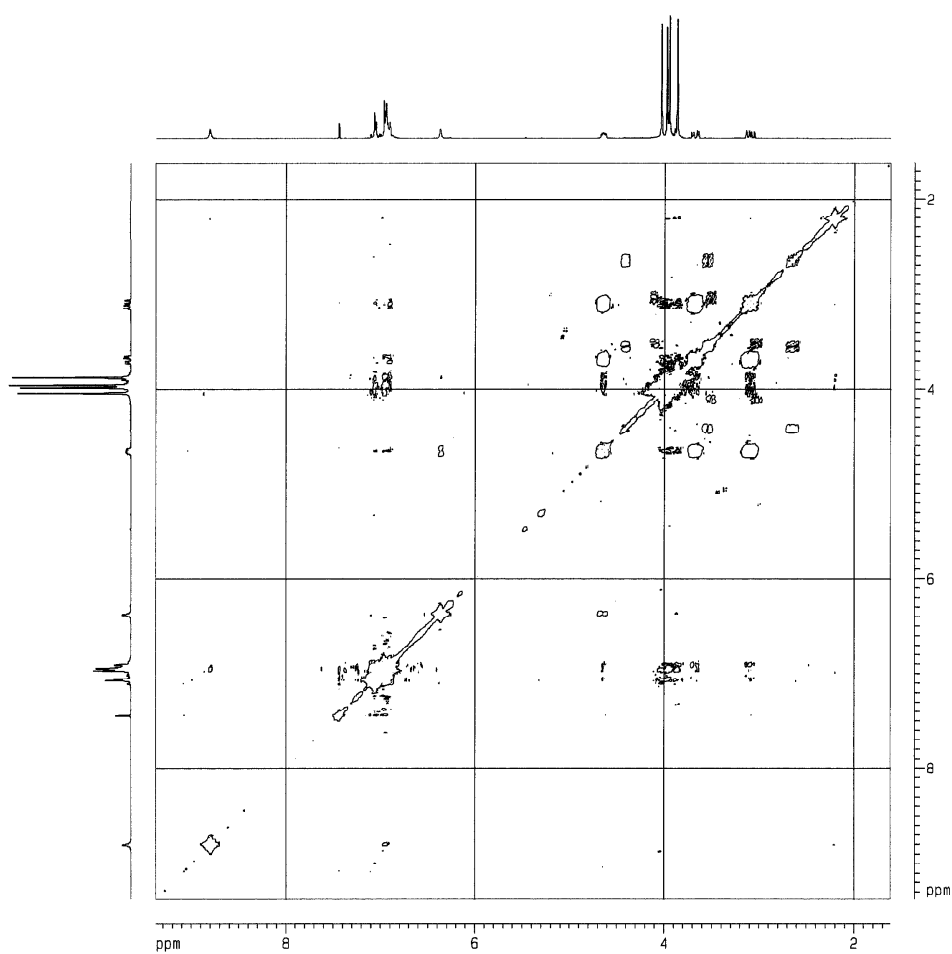


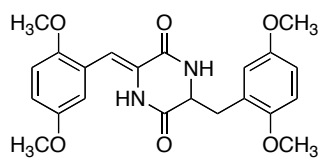




50

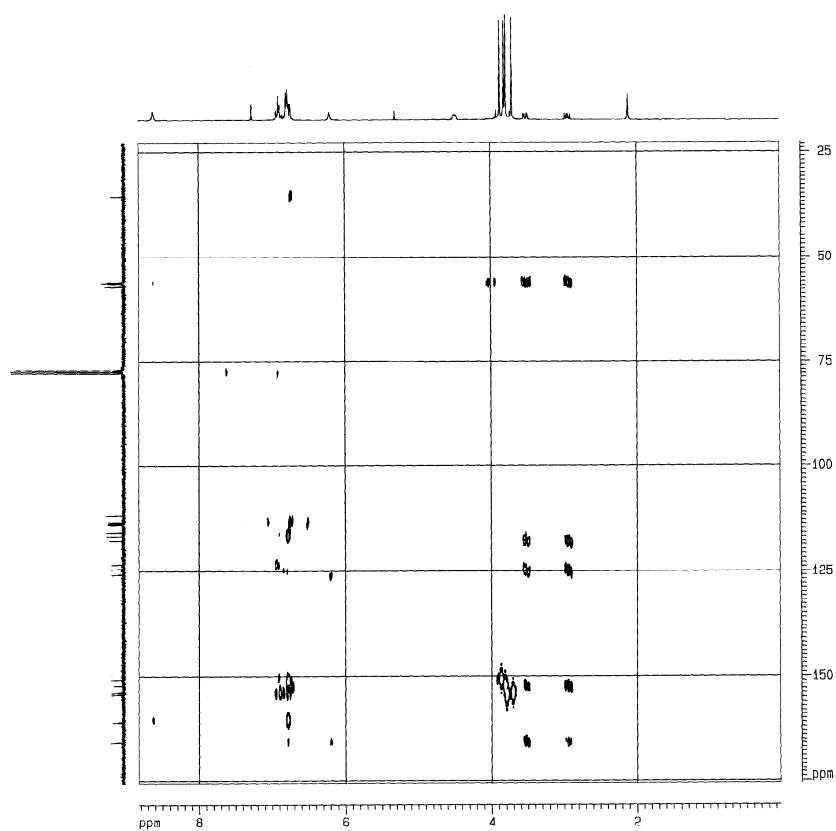
COSY

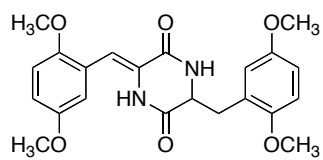




50

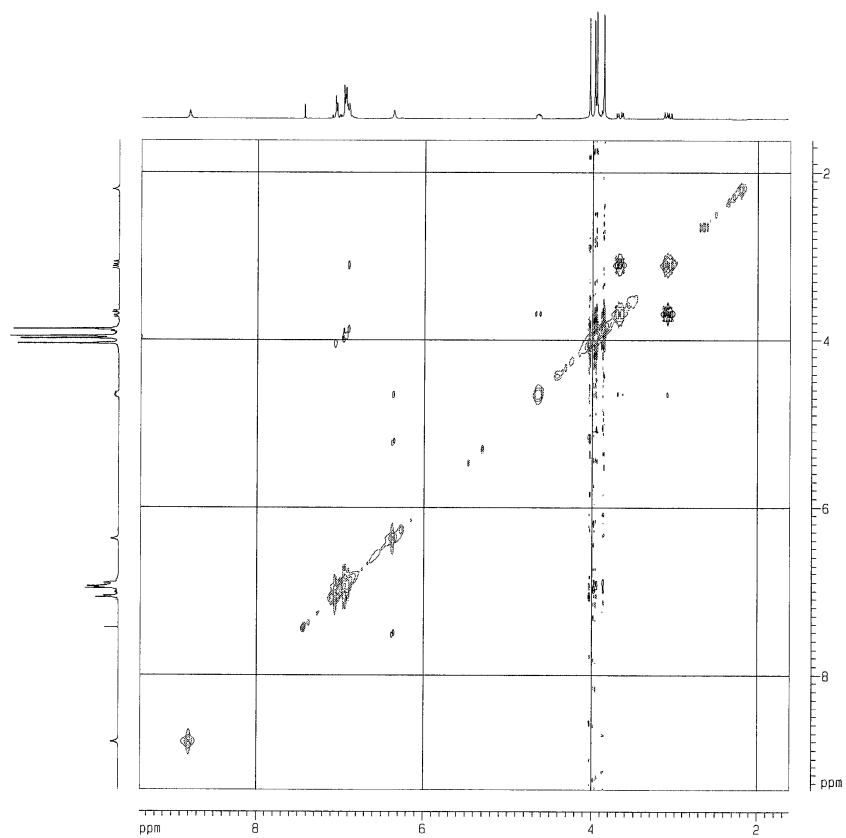
HMBC



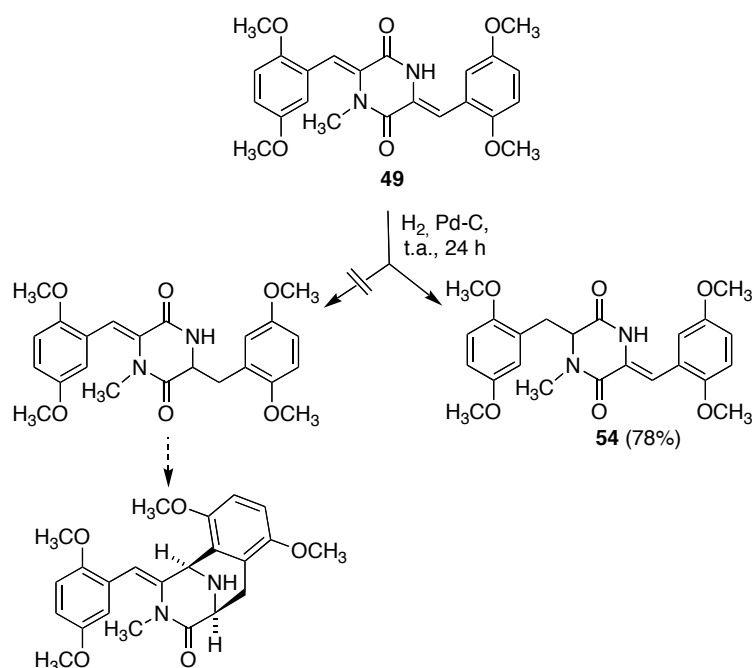


50

NOESY



En el caso del compuesto **49** la reducción con zinc dio malos resultados, por lo que se procedió a su hidrogenación catalítica, observándose igualmente la obtención de un derivado parcialmente reducido, con un rendimiento del 78%. Inesperadamente, se observó la reducción selectiva del doble enlace más impedido, vecino al grupo *N*-metilo, resultando el compuesto **54** (Esquema 4.14). Quizá pueda atribuirse este resultado a la mayor densidad electrónica del doble enlace vecino al sustituyente *N*-metilo, a causa del efecto donador de éste, que facilitaría su adsorción a la superficie del catalizador.

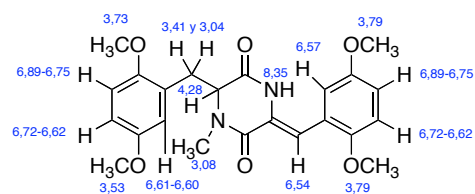
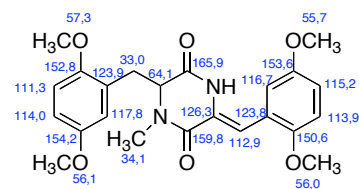
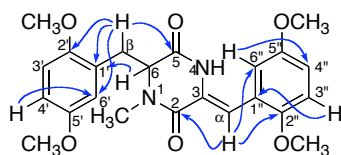
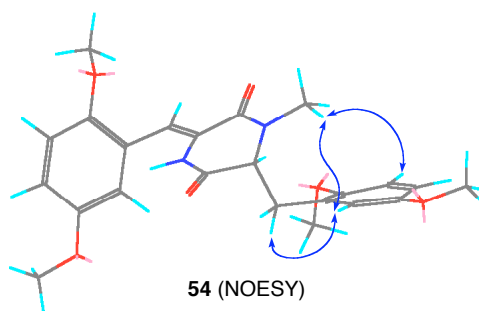


Esquema 4.14

La asignación estructural del compuesto **54** se basa en los resultados de un experimento NOESY, en el que se observan dos señales que indican la proximidad del *N*-CH₃ y los protones H₆ y H₃. Este último, a su vez, fue asignado de forma inequívoca gracias a un efecto NOE con uno de los protones bencílicos.

El experimento HMBC de **54** permite la asignación del H α por tratarse del único protón de la zona aromática que presenta una correlación con el C₂ del anillo de piperazinadiona (a 159,8 ppm); la asignación de este último se basa en que aparece a campo más alto que el C₅ por estar conjugado con el doble enlace exocíclico de la posición 3. A partir del H α se han asignado los carbonos del anillo aromático más próximo: C₆' (a 116,7 ppm) y C₂' (a 150,6 ppm). El H₆' (localizado en el experimento HMQC a 6,57 ppm, como doblete de $J = 2,6$ Hz) presenta una correlación con C₄', lo que ha permitido asignar los protones y carbonos restantes de ese anillo a través de las correlaciones en el experimento HMQC, a excepción del C₃' que se encuentra en la misma señal que el C₄' a 114,0 y 113,9 ppm, por lo que su asignación aparece como intercambiable. Los H _{β} se han empleado para la asignación del otro anillo aromático. Estos protones aparecen como un sistema AB de dos dobletes de dobletes a 3,41 y 3,04 ppm y presentan una correlación en el experimento HMBC con el C₅, el C₆' y el C₂', a 165,9, 117,8 y 152,8 ppm, respectivamente, y con una de las dos señales a 123,8 y a 123,9 ppm correspondientes a los carbonos C₁' y C₁' (demasiado próximos para distinguirlos). Estos últimos carbonos presentan, a su vez, una correlación con los protones H₃' y H₃' localizados en un multiplete entre 6,72-6,62 ppm, a partir de los cuales se han asignado los protones y carbonos restantes del anillo bencílico.

Los tres carbonos cuaternarios que quedan por asignar se han atribuido a: C₅' (154,2 ppm), C₅' (153,6 ppm) y C₃ (126,4 ppm), por comparación con las asignaciones de compuestos análogos, al no observarse en estos espectros correlaciones de dichos carbonos con ningún protón.

**54** (^1H -RMN)**54** (^{13}C -RMN)**54** (HMBC)**54** (NOESY)

Durante el proceso que llevó a la determinación de la estructura de **54** se continuó con la ruta planeada inicialmente, preparándose el correspondiente carbamato **55** por reacción con cloroformiato de isobutilo (esquema 4.15).

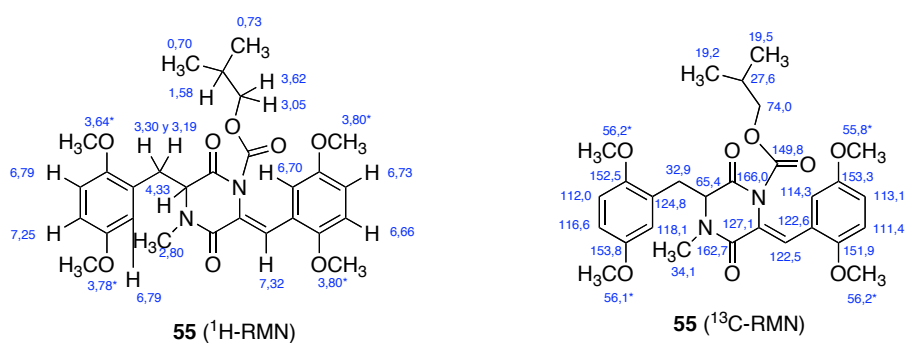


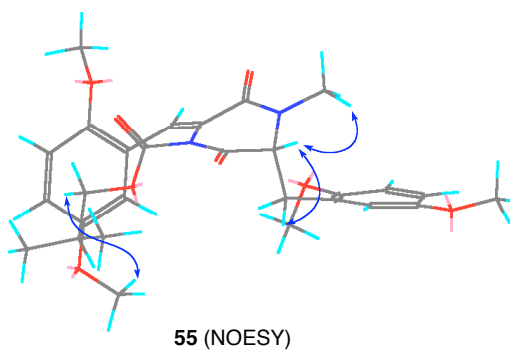
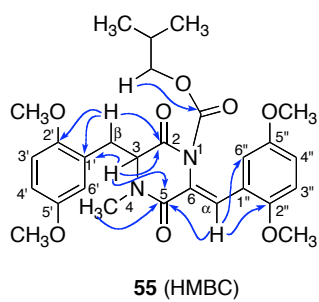
Esquema 4.15

La asignación estructural de **55** confirmó definitivamente la descrita para **54** y se basó en un experimento NOESY que estableció la proximidad entre el grupo $\text{N}_4\text{-CH}_3$ y H_3 , así como la de los protones del agrupamiento metilénico H_β , ya que también se observa un efecto NOE entre uno de estos protones y H_3 . Para la asignación del anillo bencílico se ha tomado como referencia el

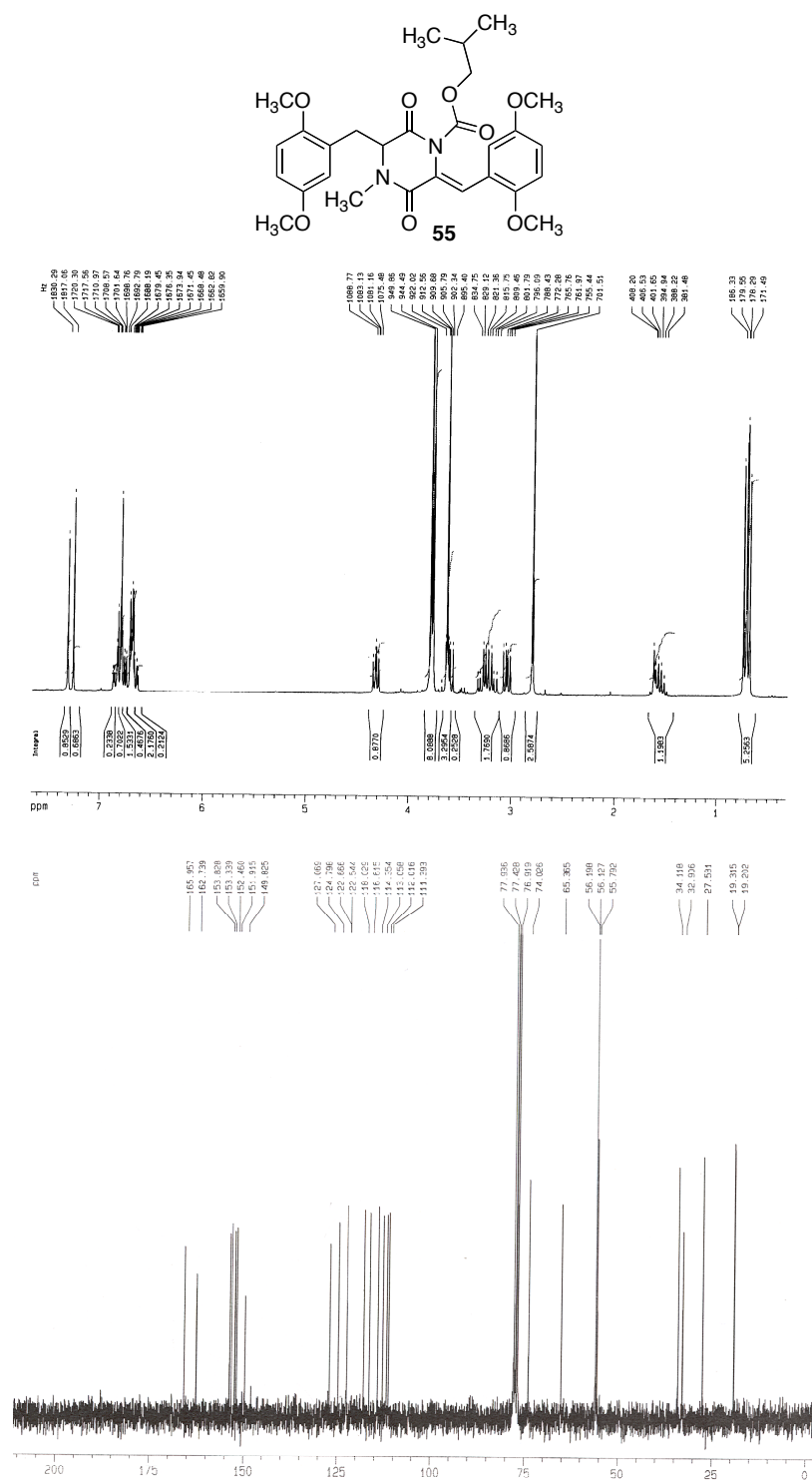
agrupamiento metilénico C_β , al igual que en compuestos anteriores, cuyos protones aparecen como un sistema AB de dos dobletes de dobletes en el espectro de 1H -RMN y su carbono es una de las dos únicas señales metilénicas en el experimento DEPT. Este agrupamiento permite la asignación del carbonilo en posición 2 del anillo de piperazinadiona (a 166 ppm), por observarse una correlación entre ambos en el espectro HMBC, así como de $C_{1'}$, C_2 , y C_6' . El resto de los protones y carbonos del anillo bencílico unido a la posición 3 de la piperazinadiona, incluidos los agrupamientos metoxi, se trataron de asignar por correlaciones en los espectros de HMBC y HMQC, a partir de los protones y carbonos ya definidos, pero su asignación aparece como intercambiable con las señales equivalentes del otro anillo aromático, debido a la similitud en los desplazamientos de ambas, tal como se indica en la figura.

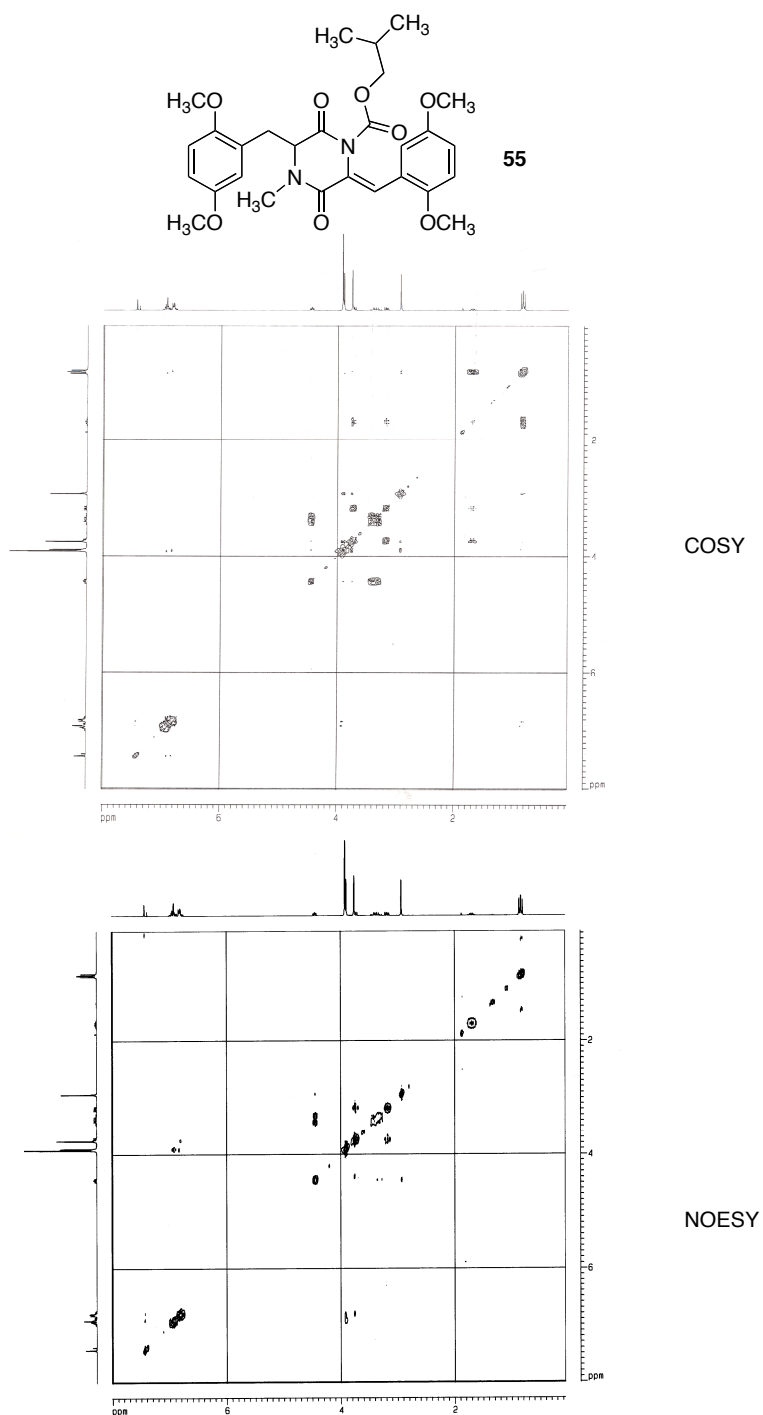
Las asignaciones de las señales del anillo unido a la posición 6 de la piperazinadiona se basan en la correlación observada en el experimento de HMBC entre los carbonos $C_{2'}$ y $C_{6'}$ y el protón H_ω . Este protón presenta también una correlación con el carbono a 162,7 ppm correspondiente al $C=O$ en posición 5 de la dicetopiperazina, que a su vez se correlaciona con el N_4 - CH_3 y H_3 , lo que confirma la estructura propuesta por la equidistancia de dichos protones con C_5 .

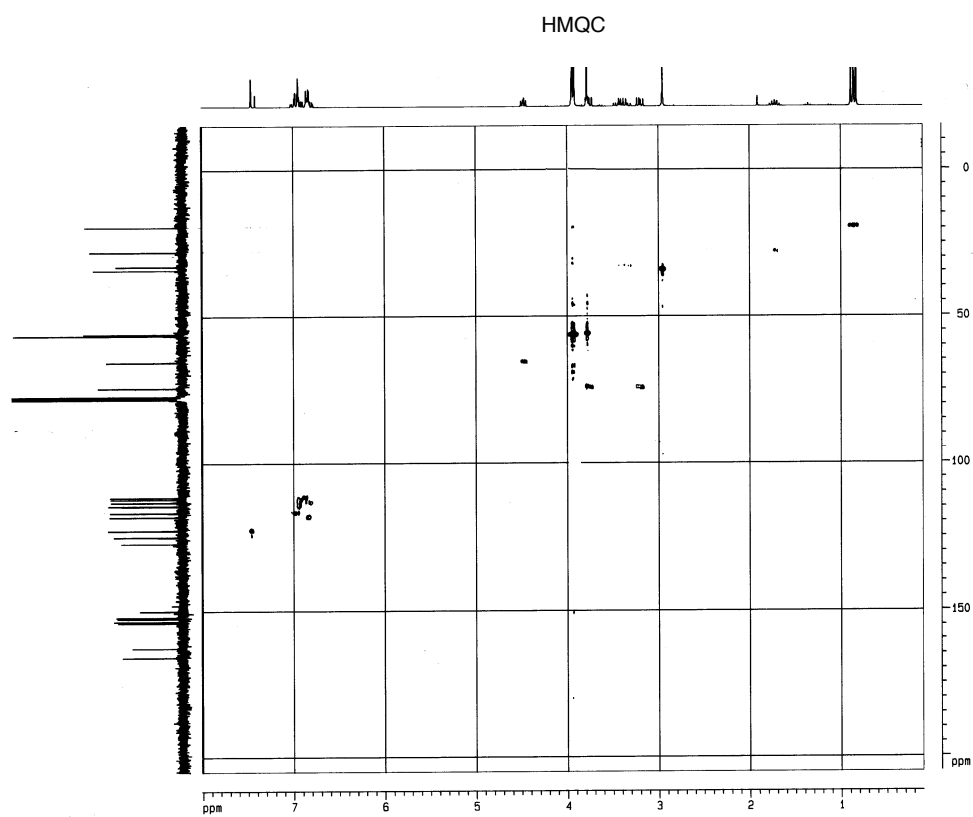
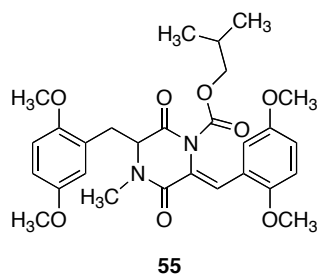




Se reproducen a continuación los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto **55**, junto con sus correlaciones HMQC, COSY y NOESY.





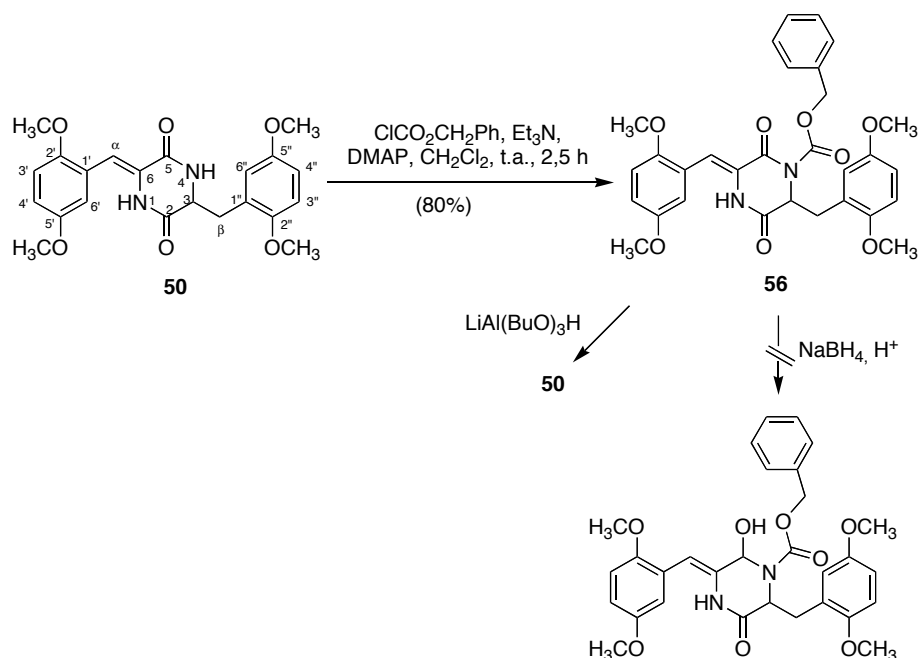


4.4.- ACTIVACIÓN REGIOSELECTIVA DEL CARBONILO C₅=O

4.4.1. Reacción con cloroformiato de bencilo

La obtención del sistema tricíclico correspondiente al fragmento CDE de las saframycininas requiere la reducción selectiva de su carbonilo 5, lo que se consigue normalmente por introducción de un grupo carbamato en el nitrógeno 4. Resulta así un sistema de imida, más reactivo que uno de lactama, lo que permite la reducción selectiva del carbonilo C-5 respecto al C-2. En nuestro caso, investigamos en primer lugar la reacción del compuesto **50** con cloroformiato de bencilo en medio básico, que condujo de forma regiosselectiva al benciloxicarbonil derivado **56**. Debido a la existencia de antecedentes bibliográficos de la reducción por el borohidruro sódico en medio ácido de un sistema de lactama α,β -insaturado portador de un grupo *N*-benciloxicarbonilo en presencia de otro saturado,⁸² realizamos varios intentos de llevar a cabo la transformación deseada con combinaciones de este reactivo y diversos ácidos, aunque sin éxito. Un intento de reducir el sistema de imida con hidruro de litio y tri-*tert*butoxialuminio condujo únicamente a la hidrogenolisis del grupo benciloxicarbonilo, obteniéndose el compuesto **50** (esquema 4.16).

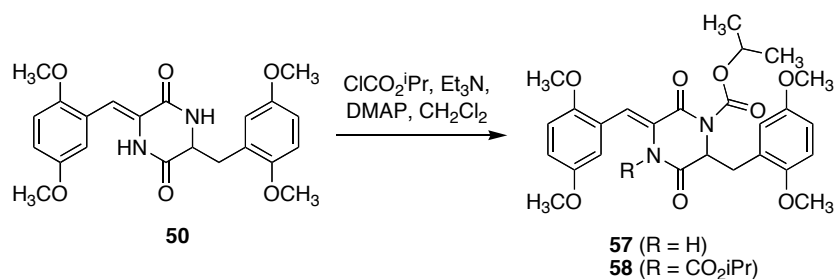
⁸² a) Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198. b) Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712.



Esquema 4.16

4.4.2. Reacción con cloroformiato de isopropilo.

Debido a los problemas encontrados, decidimos sustituir el grupo benciloxycarbonilo por su isopropil análogo. En este caso, no fue posible lograr la acilación del nitrógeno menos impedido del compuesto **50** de forma totalmente regioselectiva, y en todos los casos obtuvimos mezclas del compuesto deseado **57** y del derivado de doble acilación **58**. Los mejores resultados se consiguieron cuando la reacción se interrumpió a una conversión de alrededor del 60%, en cuyo caso la relación **57/58** fue de aproximadamente 8,5/1 y los rendimientos aislados de **57** y **58**, tras cromatografía, fueron del 78% y 9%, respectivamente (esquema 4.17).



Condiciones	Eqs. ClCO_2^iPr	% Conversión	57/58
- 20 °C, 2 días	1,05	55	4/1
4 °C, 2 días			
4 °C, 4 días	2,05	77	6,25/1
4 °C, 4 días	1,05	62	8,5/1

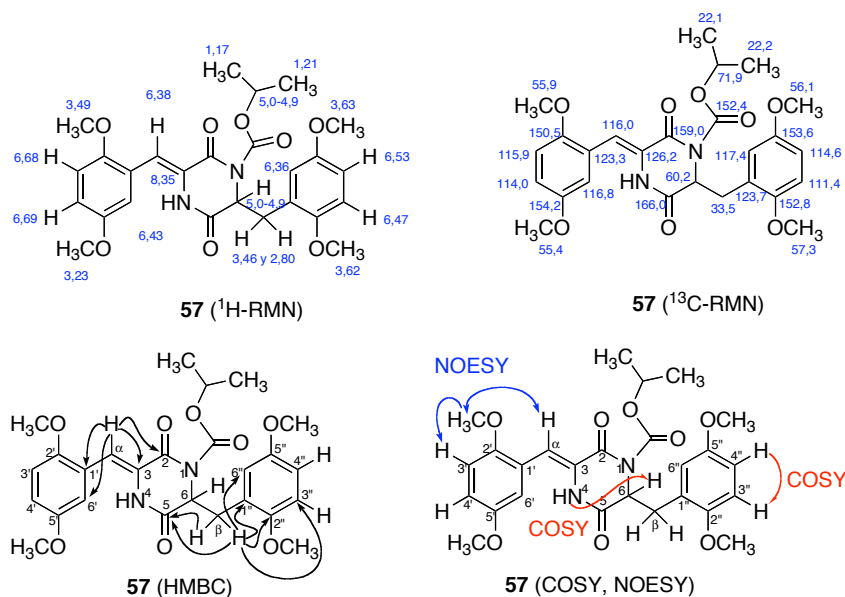
Esquema 4.17

Para la asignación de los espectros del compuesto **57** se ha tomado como referencia el agrupamiento metilénico $\text{CH}_2(\beta)$, cuyos protones aparecen como un sistema A-B de dos dobletes de dobletes a 3,46 y 2,80 ppm en el espectro de ^1H -RMN y su carbono es la única señal metilénica en el experimento DEPT (33,4 ppm). Este agrupamiento permite la asignación del CO (a 166,0 ppm) en posición 5 del anillo de piperazinadiona, por observarse una correlación entre ambos en el espectro HMBC, así como de los $\text{C}_{1'}$, C_2' , y C_6' a 123,7, 152,8 y 117,4 ppm, respectivamente. El resto de los protones y carbonos del anillo bencílico unido a la posición 6 de la piperazinadiona, incluidos los agrupamientos metoxi, se asignaron por correlaciones con los protones y carbonos ya definidos en los experimentos COSY, HMBC y HMQC, tal como se indica en la figura.

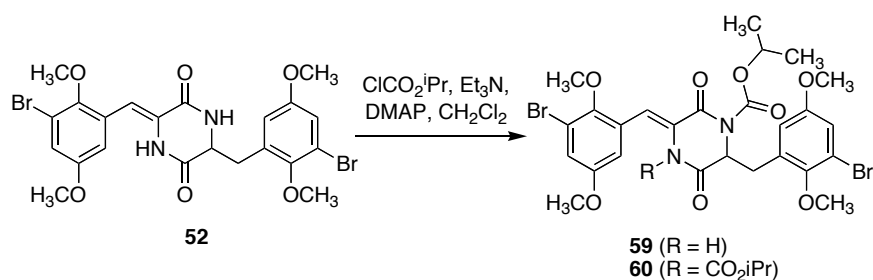
Para la asignación del otro anillo aromático se ha partido de la correlación observada en el experimento de HMBC entre el protón H_α (singlete a 6,38 ppm) y el carbono a 159,0 ppm correspondiente al $\text{C}=\text{O}$ en posición 2 del anillo de piperazinadiona.

Se han observado correlaciones entre este protón y los carbonos a 150,6 ppm ($C_{2'}$), a 116,8 ($C_{6'}$) y a 126,2 y 123,5 ppm (que podrían ser $C_{1'}$ o C_3). A partir de $C_{2'}$ es posible asignar el protón $H_{4''}$ (singlete a 6,69 ppm), que a su vez presenta una correlación con $C_{6'}$ y el grupo OCH_3 que está sobre él (OCH_3 : 3,62 ppm y OCH_3 : 57,3 ppm). En el experimento NOESY se observa un NOE entre este metoxilo y un singlete a 6.68 ppm, que puede asignarse a $H_{3'}$. Una vez determinado $H_{3'}$ se asignaron C_5 (154,2 ppm) y $C_{1'}$ (123,5 ppm), lo que permitió deducir que la señal a 126.2 ppm correspondía al C_3 .

El carbonilo de tipo carbamato que queda por asignar se encuentra en la misma zona que los carbonos aromáticos unidos a los grupos metoxilo (aproximadamente a 150 ppm). Su asignación a 152,4 ppm se deduce por eliminación de las señales correspondientes a los cuatro metoxilos, ya determinados previamente, y por ser el único que no presenta correlación con ningún protón aromático en el experimento HMBC.



De forma similar, se llevó a cabo la acilación del compuesto **52**. Análogamente a lo descrito para el caso de **50**, tampoco fue posible lograr la acilación del nitrógeno menos impedido del compuesto **52** de forma totalmente regioselectiva, y en todos los casos obtuvimos mezclas del compuesto deseado **59** y del derivado de doble acilación **60**. En este caso, sin embargo los resultados obtenidos fueron mucho mejores, llegándose a una conversión del 100%, y obteniendo una relación **59/60** de aproximadamente 17/1 y los rendimientos aislados de **59** y **60**, tras cromatografía, fueron del 80% y 5%, respectivamente (esquema 4.18).



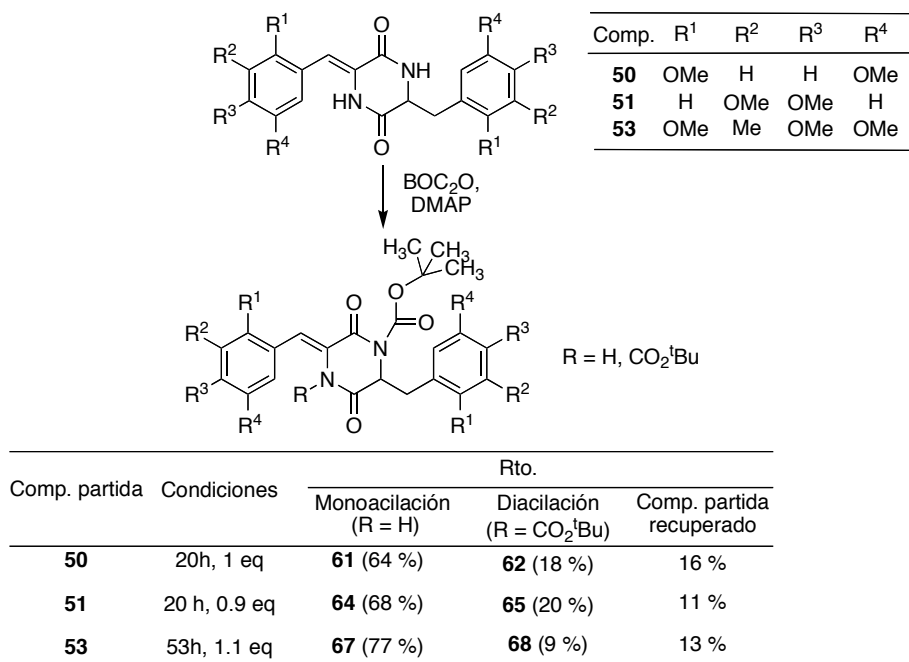
Condiciones	Eqs. ClCO ₂ iPr	% Conversión	59/60
4 °C, 4 días	1,1	100	17/1

Esquema 4.18

4.4.3.- Reacción con dicarbonato de di(*terc*butilo)

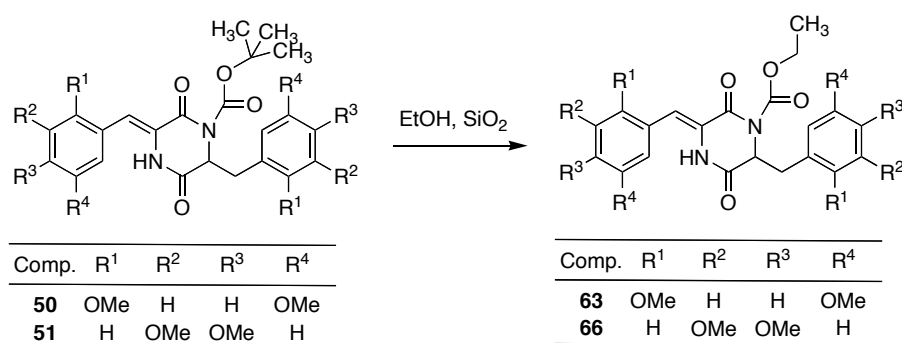
Como se verá más adelante, los derivados ciclados *N*-isopropiloxi protegidos presentan espectros muy complejos debido a la existencia de rotámeros, y su desprotección requiere condiciones muy drásticas, que deben limitarse a escalas muy pequeñas para obtener buenos rendimientos. Por ello, decidimos intentar la activación del carbonilo 5 mediante la generación de otro carbamato más fácil de desproteger, y seleccionamos con este fin el grupo *terc*butiloxycarbonilo (BOC).

La introducción selectiva del grupo BOC en el N-4 se logró mediante tratamiento del compuesto **50** con dicarbonato de di(*terc*butilo) a temperatura ambiente durante 20 h, obteniendo **61** con un rendimiento tras columna del 64% (80% basándose en el material de partida recuperado). Por otro lado, el tratamiento del compuesto **51**, menos impedido, con dicarbonato de di(*terc*butilo) a temperatura ambiente durante 24 h, dio lugar al compuesto **64**, con un rendimiento del 68% tras purificación cromatográfica (75% basado en el material de partida recuperado). Por último, el tratamiento del compuesto **53** con dicarbonato de di(*terc*butilo) a temperatura ambiente durante 52 h dio lugar al compuesto **67** con un rendimiento aislado del 77% (85% basando en el material de partida recuperado). En estos casos, tampoco fue posible la acilación completamente regioselectiva del N-1, obteniéndose en todos los casos pequeñas cantidades del compuesto de acilación doble.



Esquema 4.19

En las reacciones que partían de los compuestos **50** y **51** fue necesario llevar a cabo la purificación cromatográfica en alúmina neutra, ya que cuando se utilizó gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo-éter de petróleo, se observó la formación de cantidades variables de los etoxycarbonil derivados **63** y **66**, respectivamente (esquema 4.20). Esta transesterificación se observó sólo con algunos lotes de acetato de etilo, que probablemente estaban contaminados con pequeñas cantidades de etanol.



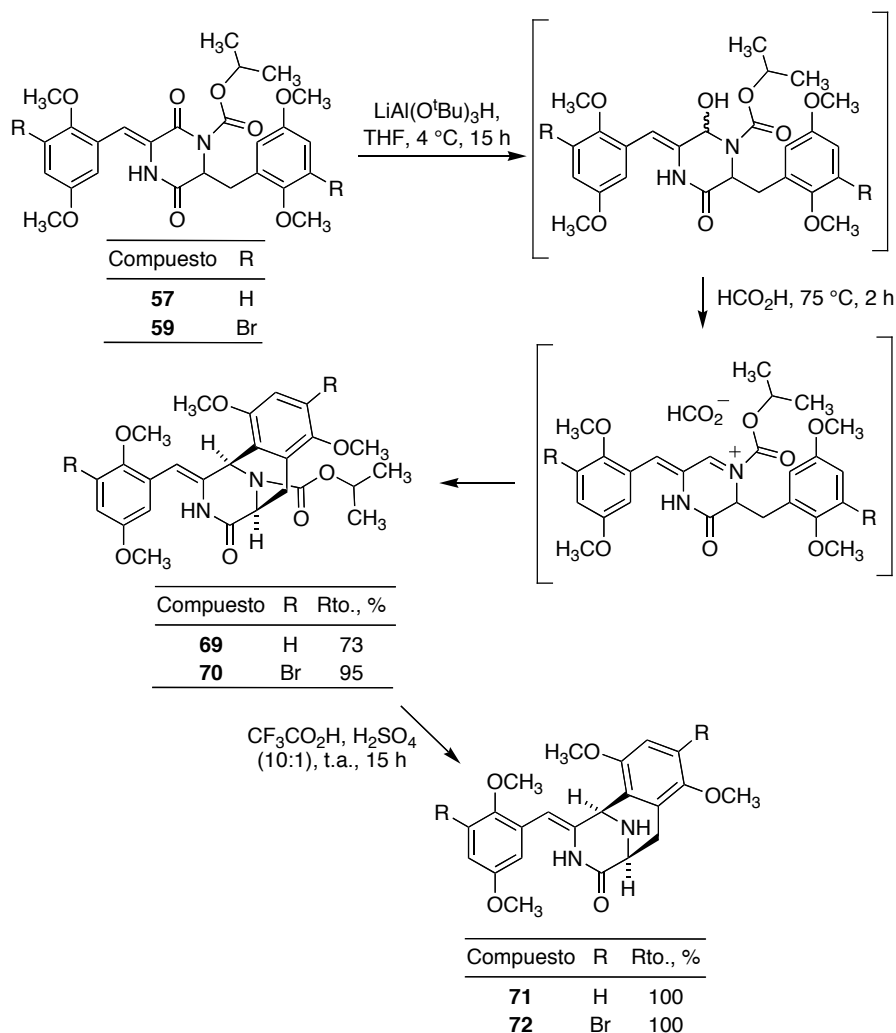
Esquema 4.20

4.5.- REDUCCIÓN SELECTIVA DEL CARBONILO C₂=O Y FORMACIÓN DEL ANILLO D

El tratamiento de los compuestos **57** y **59** con hidruro de litio y tri(*terc*-butoxi)aluminio condujo a la reducción selectiva del carbonilo C-2 del sistema de piperazinadiona, proporcionando un intermedio inestable que se trató inmediatamente con ácido fórmico a reflujo durante dos horas. Así se obtuvieron los compuestos **69** y **70**, presumiblemente a través de un intermedio de tipo aciliminio. La caracterización de estos compuestos fue complicada debida a la presencia de rotámeros, por lo cual decidimos proceder a la hidrólisis de la función carbamato. Tras el fallo del tratamiento de **69** y **70** con hidrato de hidrazina,⁸³ se ensayaron sin éxito diversas condiciones ácidas empleando diluciones de ácido trifluoroacético y diclorometano, así como ácido trifluoroacético puro. Finalmente, se logró la hidrólisis utilizando una mezcla 10:1 de ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico a temperatura ambiente.⁸⁴ Estas condiciones condujeron cuantitativamente a los compuestos desprotegidos **71** y **72**, si bien no fue posible reproducir estos rendimientos a escalas de 500 mg o superiores.

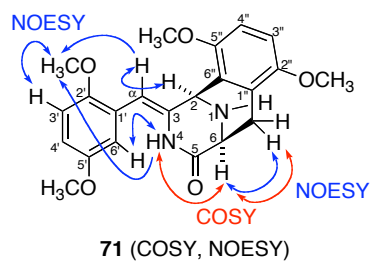
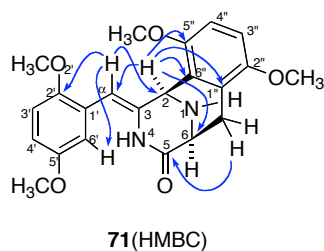
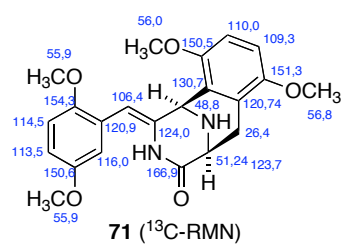
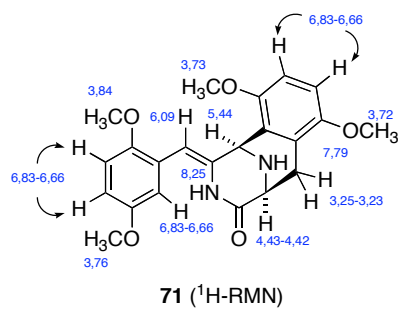
⁸³ Ejemplo del empleo del hidrato de hidrazina para desproteger un derivado de *N*-acetil-2,5-piperazinadiona: Cledera, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349.

⁸⁴ Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubichi, K.; Nakamura, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4295.

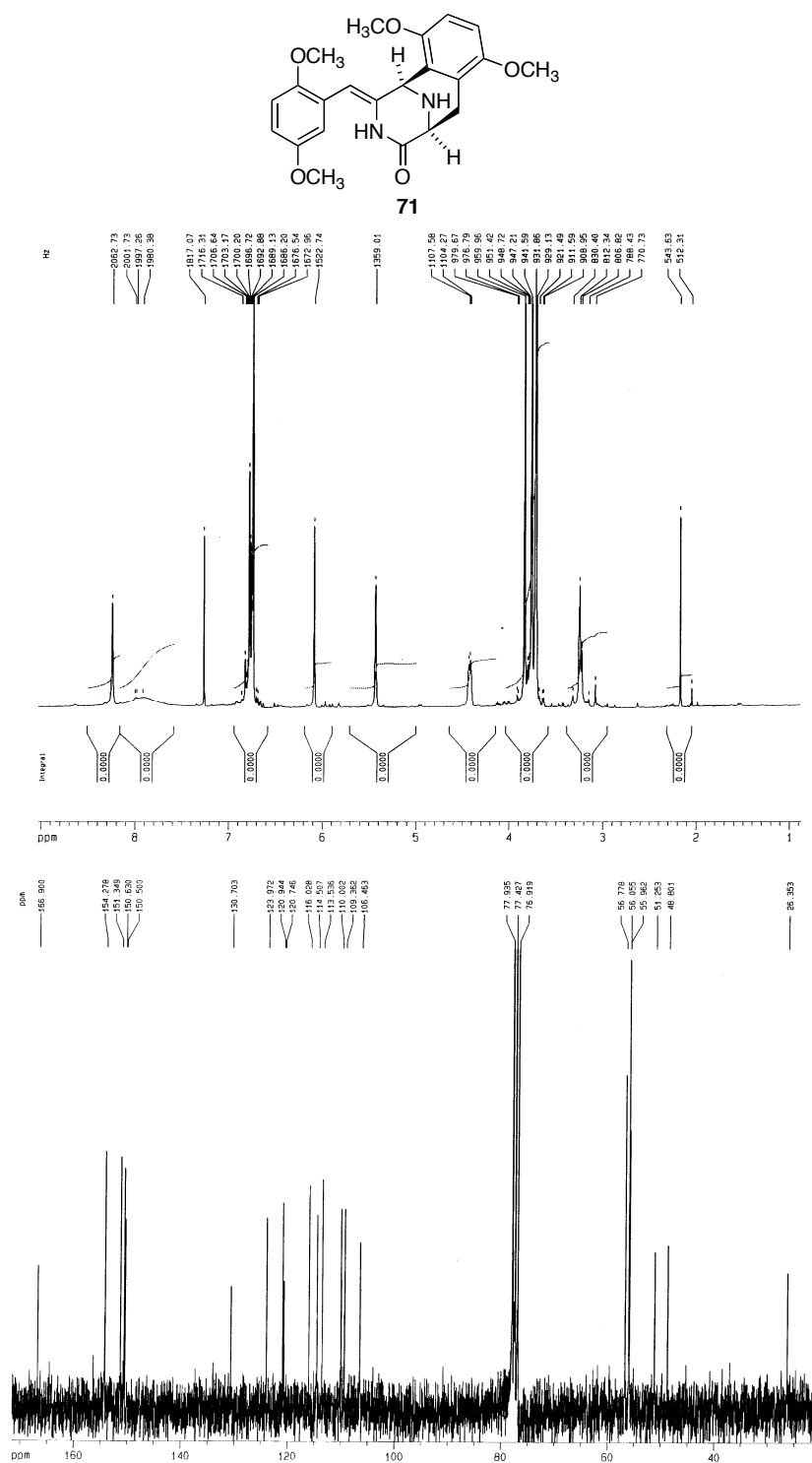


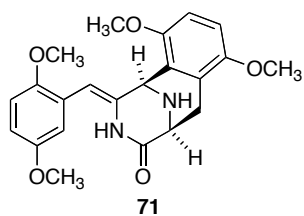
Esquema 4.21

Se resume a continuación el estudio estructural del compuesto **71**, procedente de **69**. Dicho estudio se basó principalmente en las correlaciones del protón H-2 en el experimento HMBC y en algunos efectos NOE, que se esquematizan a continuación. Estos efectos demuestran la configuración Z del doble enlace:

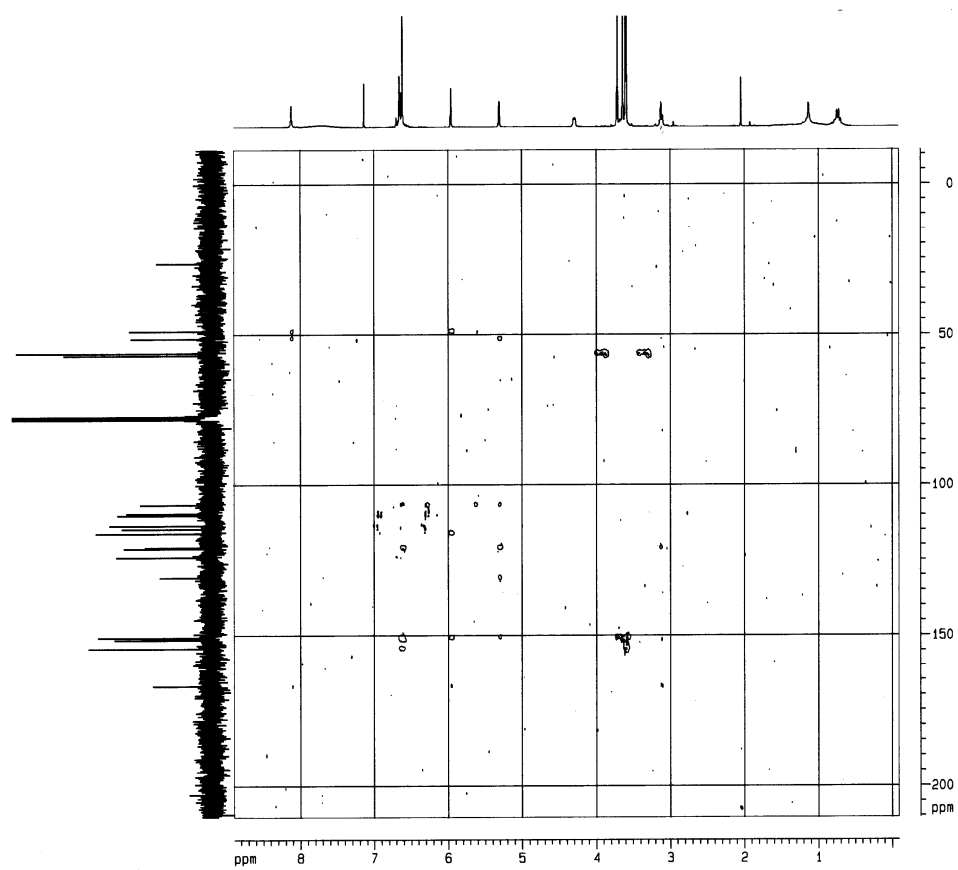


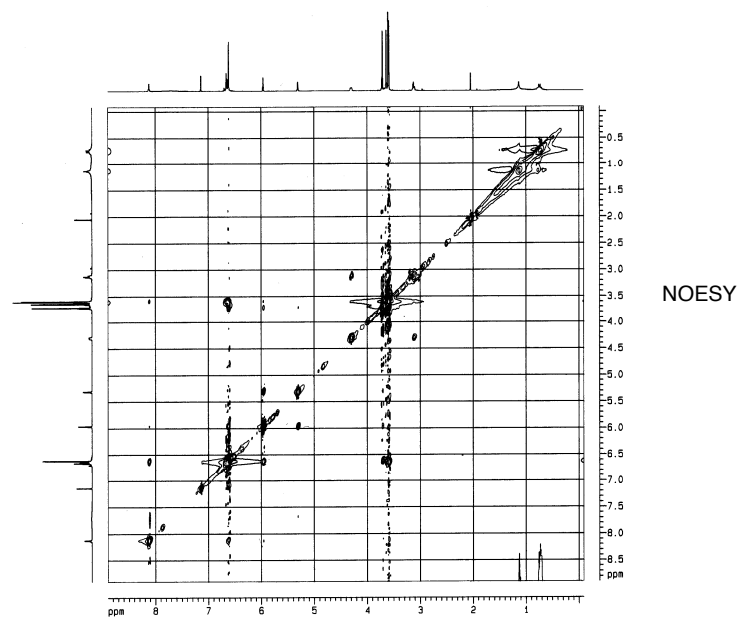
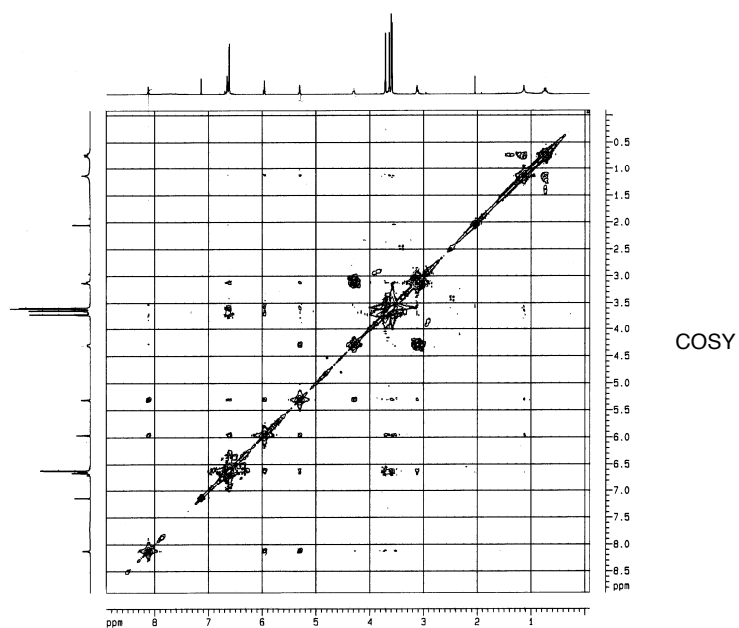
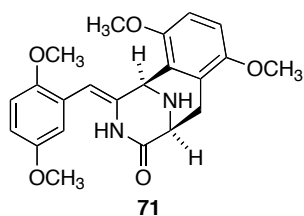
Se reproducen a continuación los principales espectros del compuesto **71**.



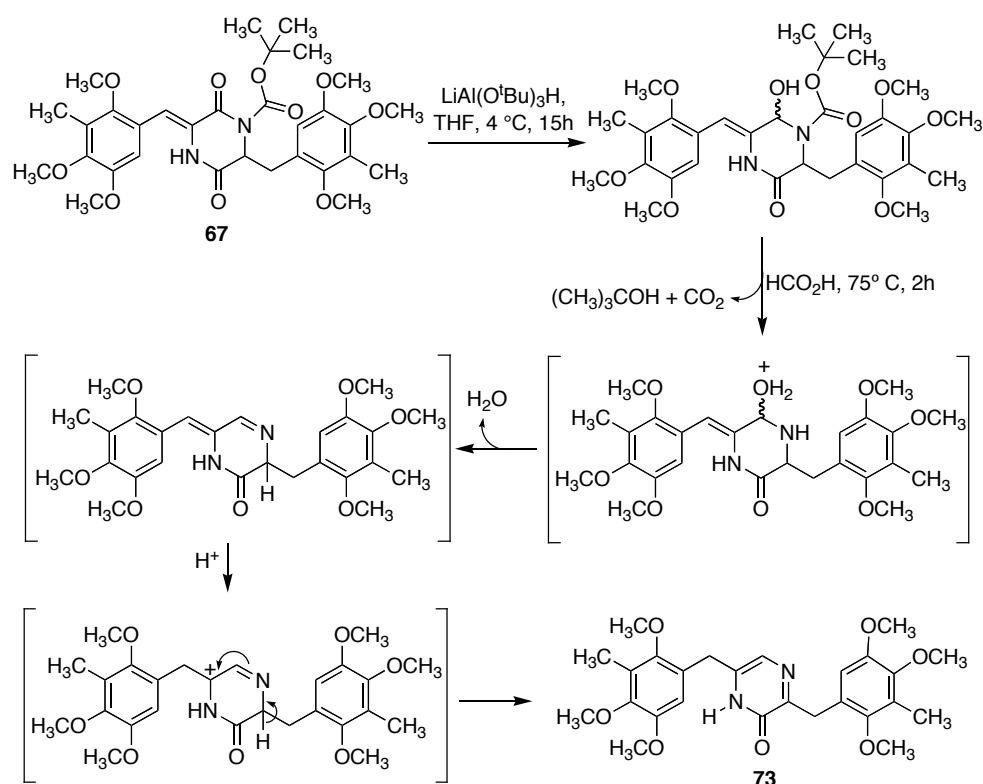


HMBC





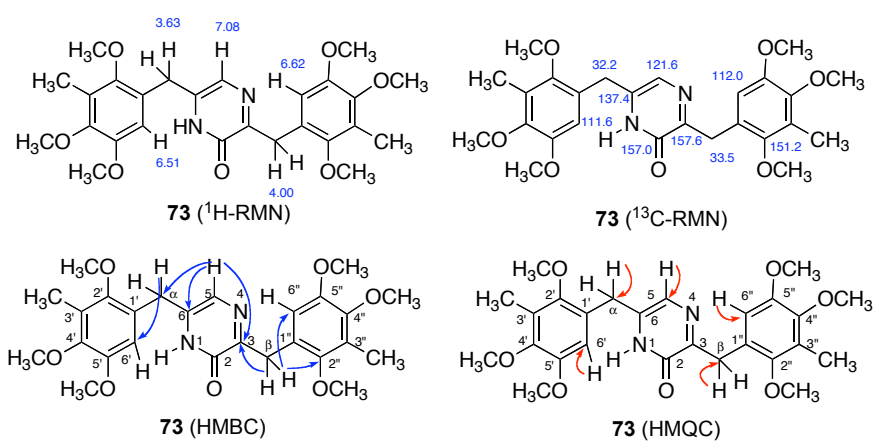
Tratamos de extender este método de ciclación a los compuestos activados con un grupo N-BOC, pero cuando se trató el compuesto **67** en las condiciones anteriormente referidas, se obtuvo el compuesto **73** en lugar del producto de ciclación esperado. La formación de **73** se explica porque el BOC es mucho más sensible a la desprotección ácida que el grupo isopropiloxycarbonilo por lo que, en el momento del tratamiento con ácido fórmico en caliente, se produce la desprotección del carbamato, seguida de deshidratación y una isomerización de los dobles enlaces (esquema 4.22).



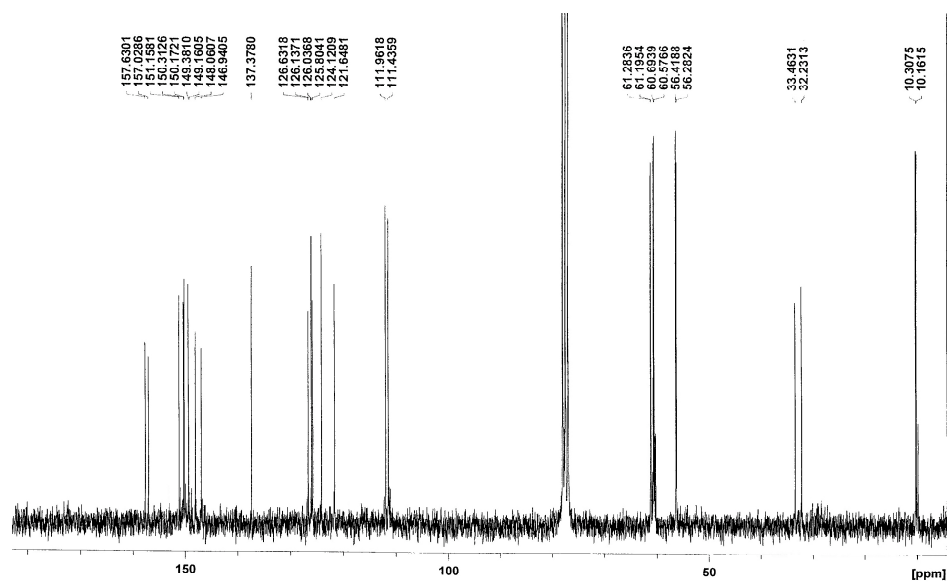
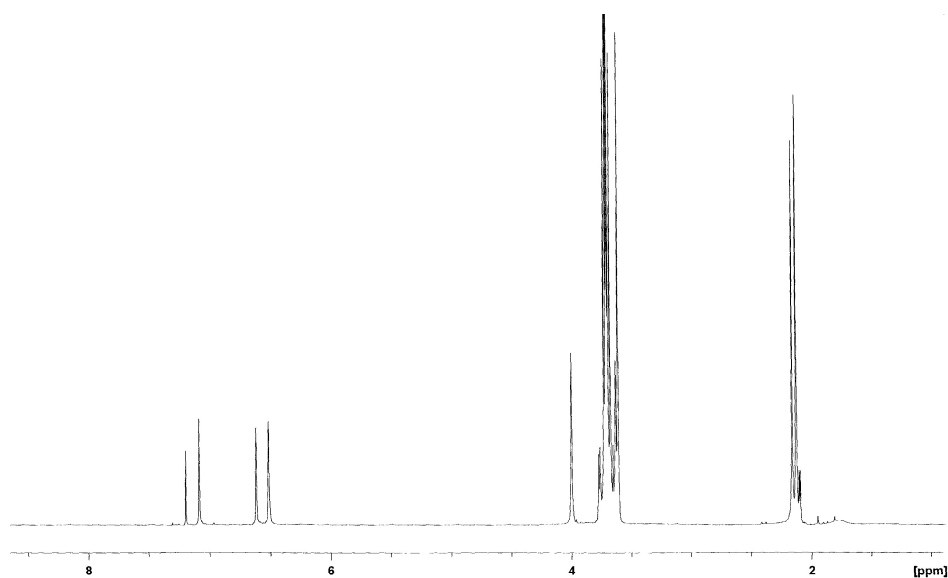
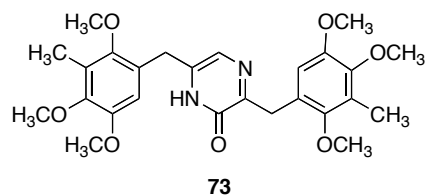
Esquema 4.22

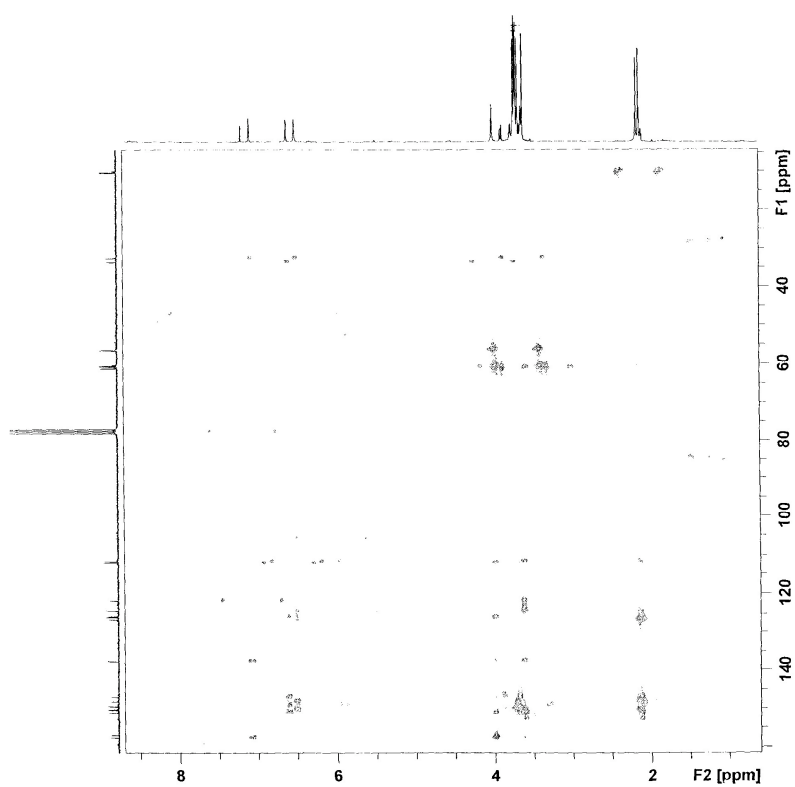
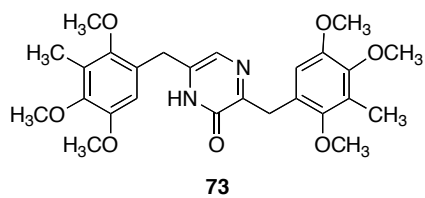
En la determinación de la estructura del compuesto **73**, los únicos experimentos de utilidad fueron las correlaciones proton-carbono HMBC y HMQC, ya que no hay acoplamientos proton-protón. Para la asignación de

las señales han resultado vitales las correlaciones del protón 5, que han permitido identificar el carbono β , así como los carbonos 3 y 6. Una vez identificados α y β , ha sido posible mediante sus correlaciones identificar 6' y 6'', así como 2''. El resto de carbonos cuaternarios, muy similares, no han podido ser asignados inequívocamente.

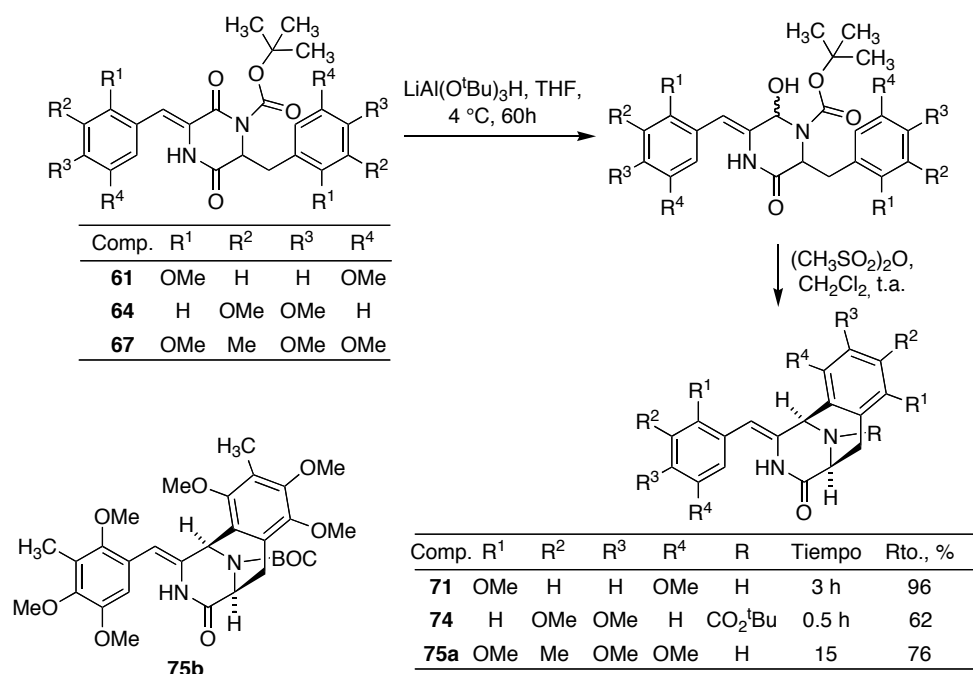


Se reproducen a continuación los principales espectros del compuesto **73**.





Como no fue posible ciclar los compuestos N-BOC protegidos mediante el tratamiento con ácido fórmico en caliente, se buscó un método alternativo que no precisara de medios ácidos capaces de desproteger el grupo BOC. Así, en el caso de los compuestos **61**, **64** y **67**, tras la reducción del carbonilo en C-2 mediante el tratamiento habitual con hidruro de litio y tri(*tert*-butoxi)aluminio, los crudos de reacción se trataron con anhídrido metanosulfónico a temperatura ambiente,⁸⁵ observándose la generación de los compuestos tricíclicos deseados (**71**, **74**, **75a** y **75b**) sin ningún producto secundario análogo a **73** (esquema 4.23). Cabe señalar que en las reacciones que parten de **61** y **67** se observó la pérdida del sustituyente N-BOC, resultando los compuestos **71** y **75a** respectivamente, mientras que cuando se partió de **64**, se aisló el compuesto N-BOC sustituido **74**. Esta

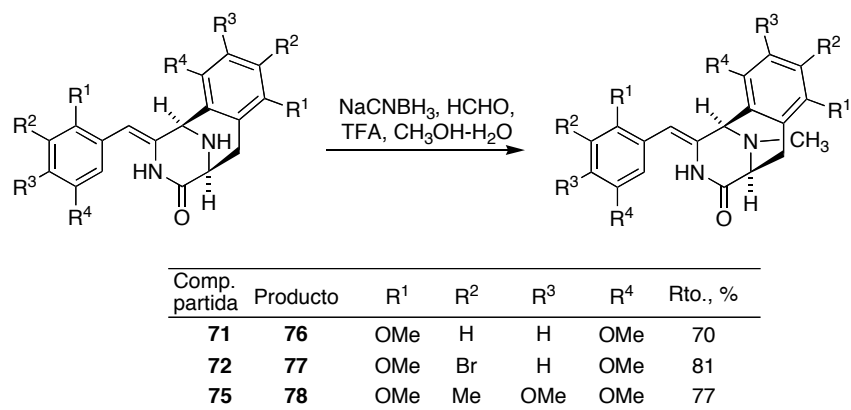


Esquema 4.23

⁸⁵ Saito, N.; Tashiro, K.; Maru, Y.; Yamaguchi, K.; Kubo, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 53.

desprotección puede atribuirse a la liberación de ácido metanosulfónico durante el proceso de ciclación. En uno de los experimentos iniciales a partir de **67** la adición del anhídrido metanosulfónico se llevó a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y en este caso se obtuvo una pequeña cantidad (28%) del compuesto **75b**, que conserva el sustituyente N-BOC.

Con el objetivo de lograr una mayor aproximación a la estructura del compuesto natural, se procedió a la metilación de los compuestos **71**, **72** y **75**. En todos los casos, se logró esta transformación en condiciones de Eschweiler-Clarke, por tratamiento de los compuestos con cianoborohidruro sódico en metanol, con adición de formaldehído y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente⁸⁶, obteniéndose en todos los casos los compuestos deseados **76-78** con buenos rendimientos (esquema 4.24).



Esquema 4.24

⁸⁶ Ma, D.; Tang, G.; Kozikowski, A. P.; *Org. Lett.* **2002**, *14*, 2377.

5. Generación del anillo B

5.1.- OBTENCIÓN DEL FRAGMENTO ABC POR CICLACIÓN DE 3-ARILMETIL-2,5-PIPERAZINADIONAS

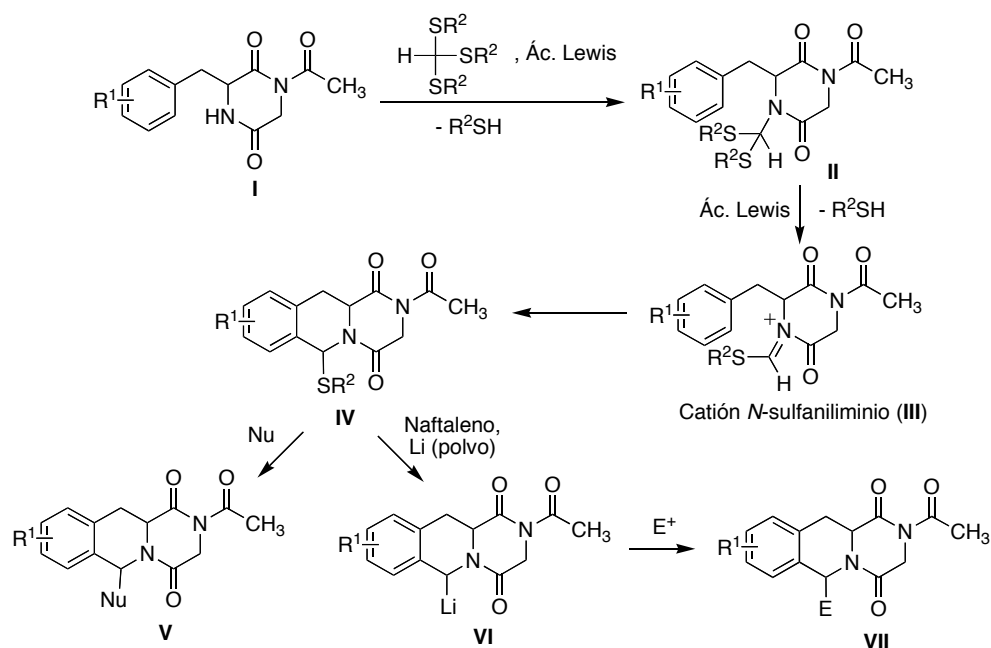
Para la transformación de los derivados de 3-arilmetil-2,5-piperazinadiona en sistemas tricíclicos relacionados con el fragmento ABC de las saframcinas se compararon tres métodos diferentes, que pueden considerarse como variantes de la reacción de Pictet-Spengler. La principal dificultad de este estudio radica en la casi total ausencia en la bibliografía de antecedentes acerca de reacciones de Pictet-Spengler en piperazinadionas cuando nuestro grupo inició esta línea de investigación.⁸⁷

5.1.1.- Ciclación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas por formación de cationes de *N*-sulfaniliminio

Como primera aproximación, planteamos el estudio de la reacción entre nuestros sustratos **I** y tioortoésteres en presencia de ácidos de Lewis, lo que

⁸⁷ Algunas referencias aparecidas posteriormente: a) Ong, C. W.; Chang, Y. A.; Wu, J.-Y.; Cheng, C. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8245. b) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 4395-4398. c) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6319. d) González, J. F.; Salazar, L.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7447.

debería conducir a la alquilación del nitrógeno libre de piperazinadiona para dar **II** y a su posterior ciclación a **IV** a través de un catión de *N*-sulfaniliminio **III** (esquema 5.1). Esta reacción se ha estudiado en la bibliografía sobre derivados de *N*-tosilfenetilamina,⁸⁸ pero nunca utilizando piperazinadionas como sustratos. Los compuestos **IV** serían de una gran versatilidad como intermediarios sintéticos, ya que, por una parte, se pueden tratar con nucleófilos⁸⁹ para dar los derivados **V** y, por otra parte, se pueden litiar a **VI** por tratamiento con naftaleno de litio,⁹⁰ lo que permitiría la introducción de reactivos electrófilos variados en el anillo B (compuestos **VII**).

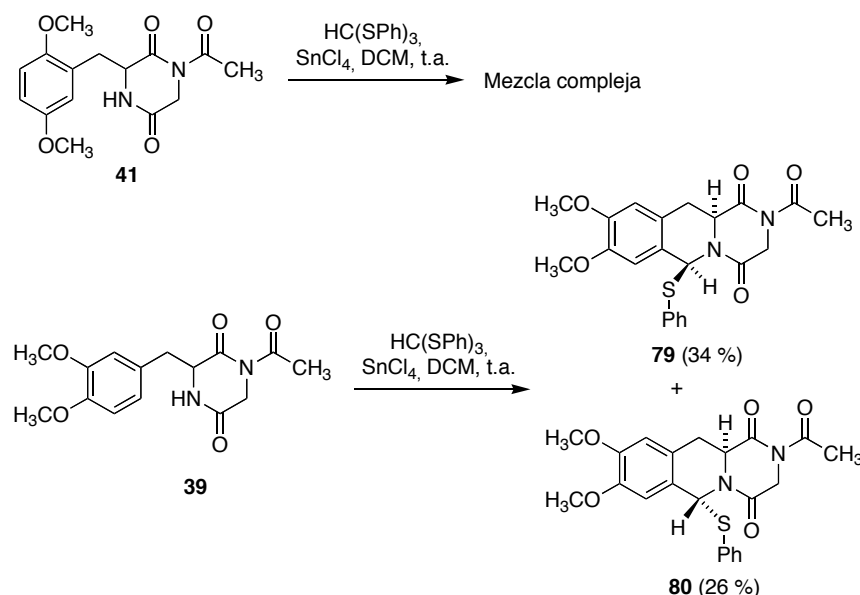


Cuando se trató el compuesto **41** con trifeniltiometano en diclorometano y en presencia de tetracloruro de estaño se obtuvo una mezcla compleja de

⁸⁸ Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6137.

⁸⁹ Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3701.

productos de reacción, donde sólo se pudo demostrar la existencia de una reacción en el anillo aromático del reactivo, en lugar de en el nitrógeno, sin ciclación posterior. En cambio, el compuesto **39**, probablemente gracias a la presencia de dos metoxilos en posiciones *m*- y *p*- respecto a la posición que debe intervenir en la ciclación, proporciona una mezcla de los compuestos tricíclicos **79** y **80**, con un rendimiento global del 60 % (esquema 5.2).

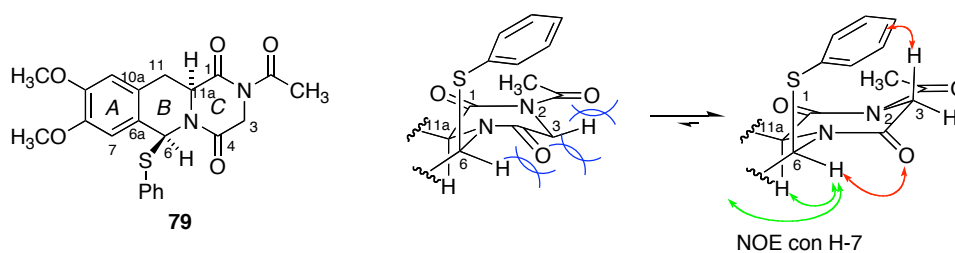


Esquema 5.2

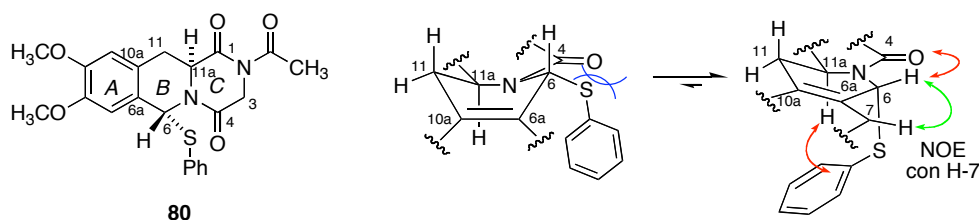
La asignación de la stereoquímica de los compuestos **79** y **80** se basa en los desplazamientos químicos de los protones 3, 6 y 11a, así como en algunos efectos NOE observados. En el caso de **79**, la existencia de un efecto NOE entre H-6 y H-7 demuestra la conformación de tipo bote del anillo B, y el NOE entre H-6 y H-11a confirma la disposición *cis* de ambos hidrógenos. Se observa también un desplazamiento a campo alto (5,01 ppm) de uno de los protones H-3, que sólo puede explicarse admitiendo un efecto de anisotropía por parte de la nube aromática del grupo feniltio. Esto supone que el anillo C

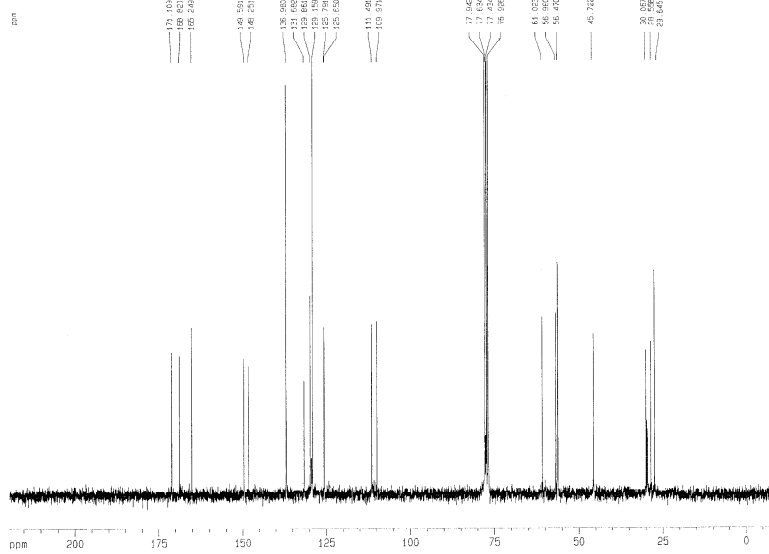
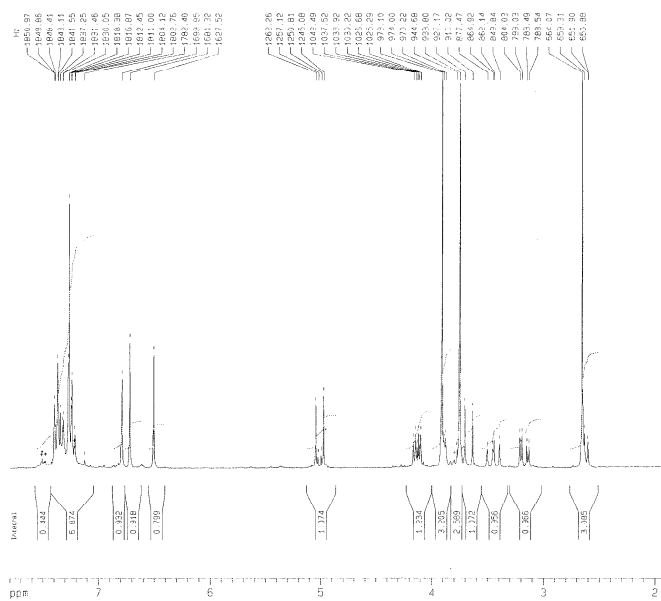
⁹⁰ Almena, J.; Foubelo, F., Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3210.

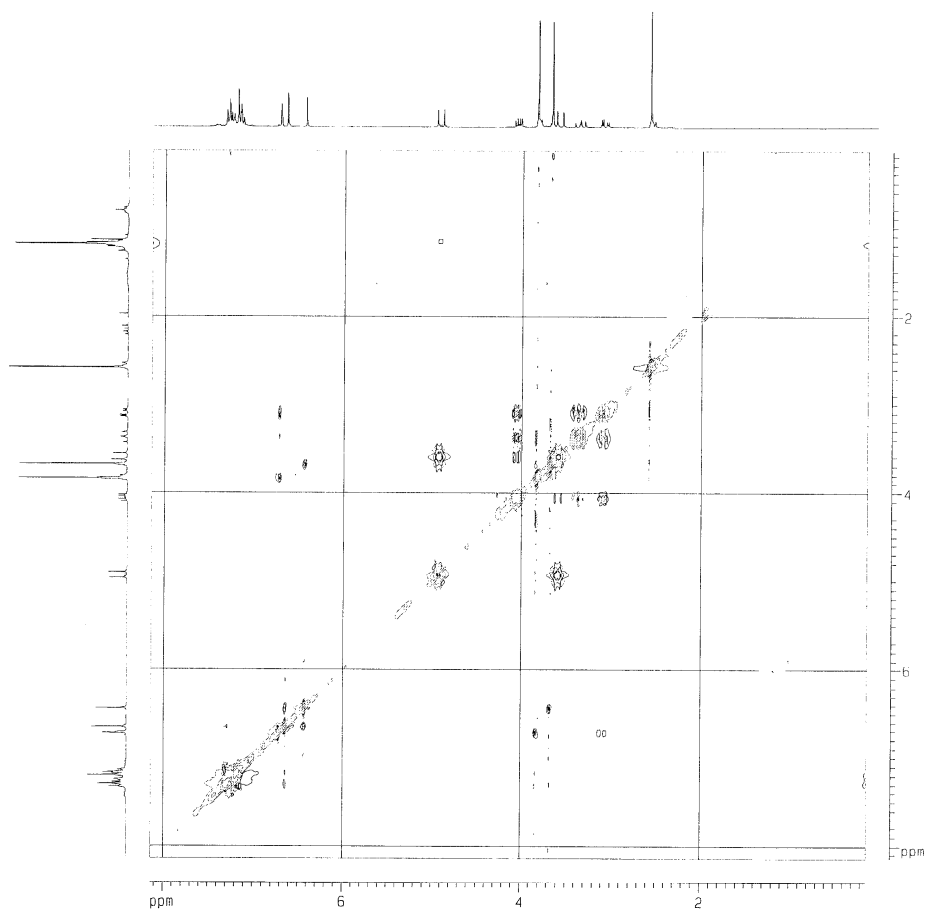
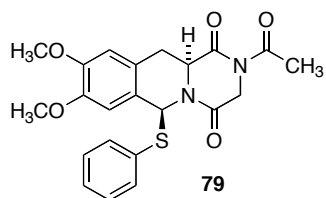
está en una conformación de tipo semisilla, lo que se puede explicar teniendo en cuenta que en la estructura alternativa de tipo bote existe un fenómeno de compresión estérica entre el grupo carbonilo del acetilo en N-2 y los enlaces C₃-H, C₄=O y C₆-H. Otra señal que se detecta a desplazamiento químico más alto de lo esperado (aproximadamente 6.7 ppm) es la de H-6, debido a la influencia del carbonilo C₄=O, ya que en la conformación en que se encuentra la molécula ambos enlaces son paralelos.

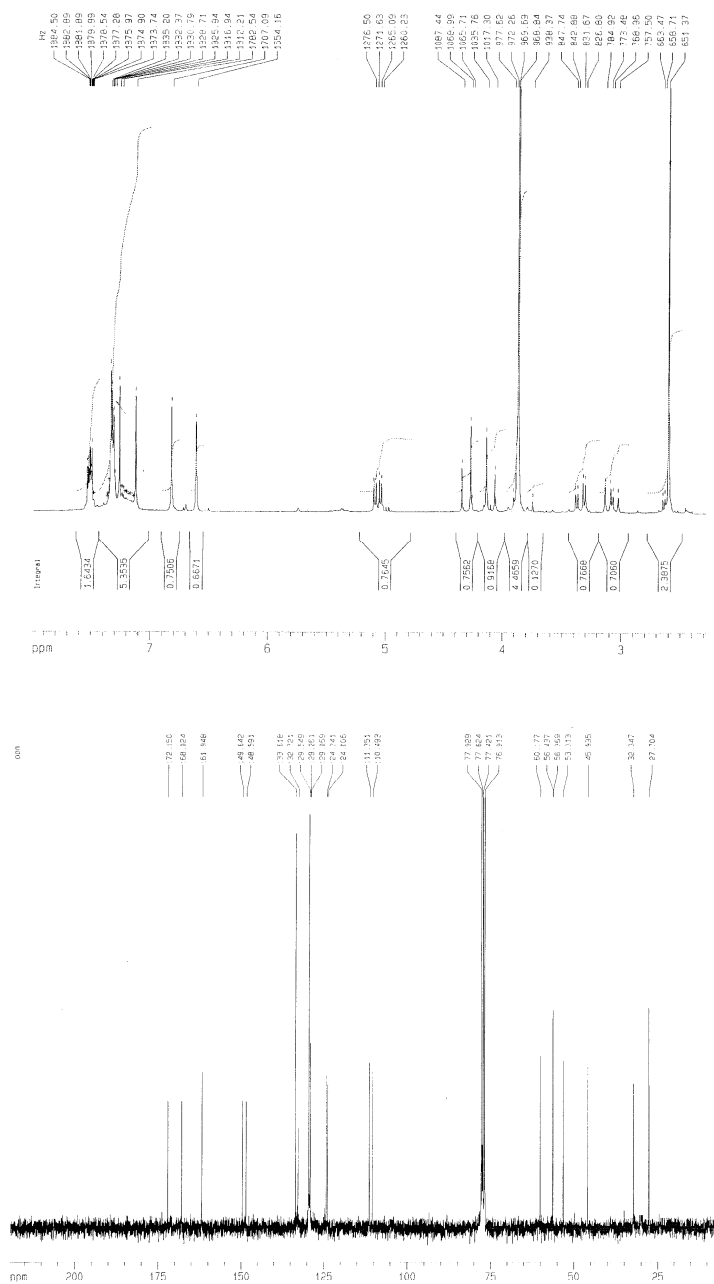


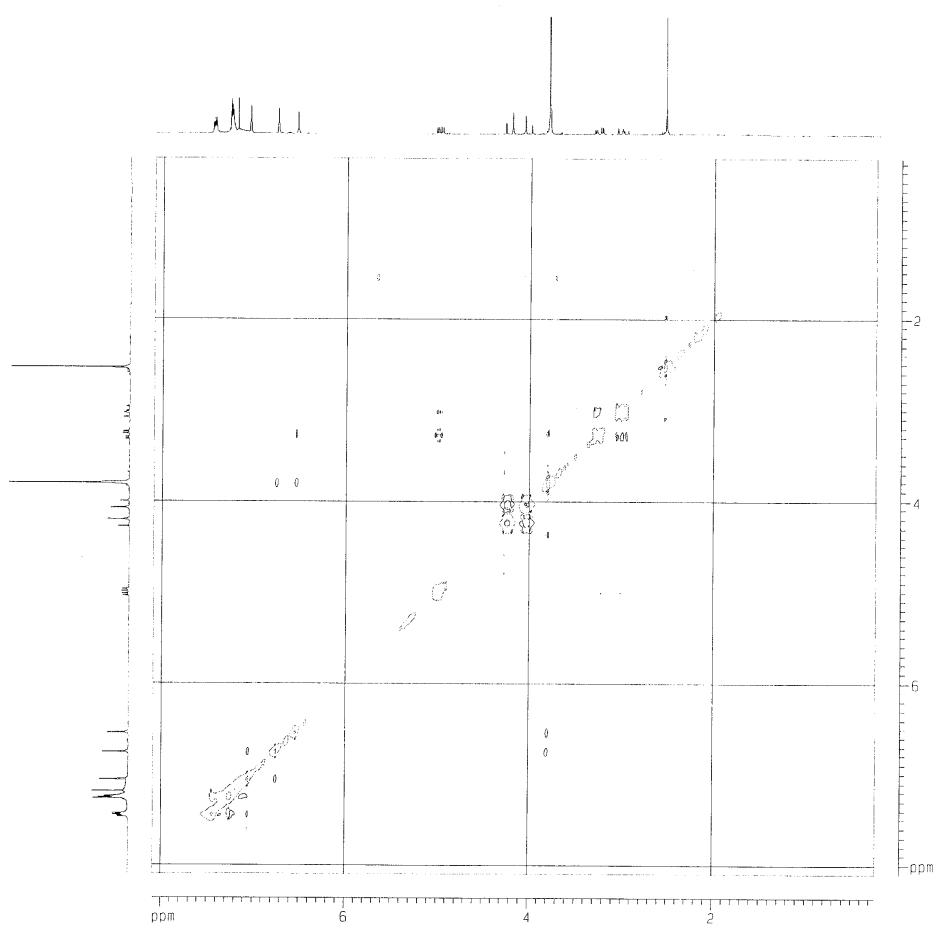
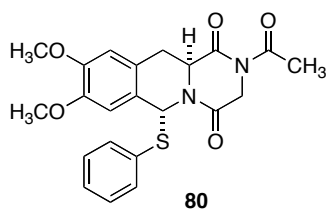
Por otra parte, en el compuesto **80**, además de un efecto de anisotropía del protón H-6 similar al ya comentado para **79**, se observa un desplazamiento a aproximadamente 5 ppm del protón H-11a, lo cual puede atribuirse de nuevo a la influencia del anillo aromático del grupo feniltio. Su proximidad al protón 11a indica que en esta ocasión el anillo B se dispone en una conformación de tipo semisilla, que se puede explicar teniendo en cuenta que en una estructura de tipo bote existirían interacciones repulsivas entre el grupo feniltio y el carbonilo C₄=O. El efecto NOE que se observa entre H-6 y H-7 confirma esta disposición espacial, ya que en una estructura de tipo bote H-6 sería pseudoaxial y se encontraría muy alejado del anillo A:





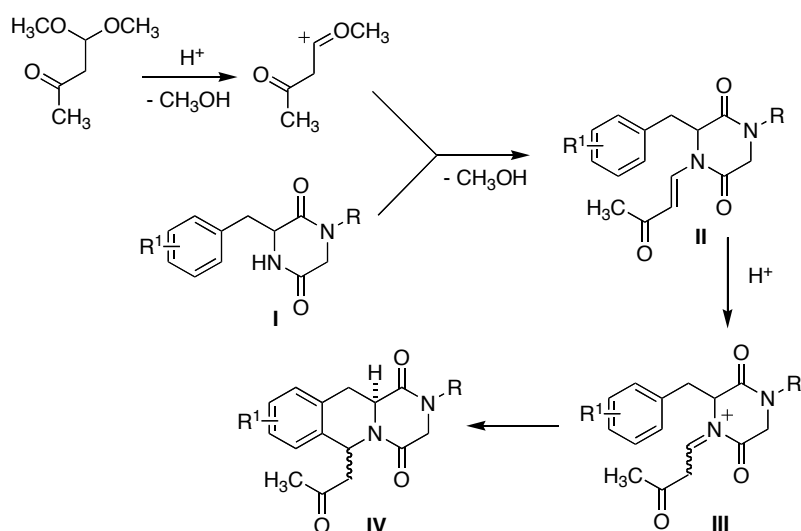






5.1.2.- Ciclación de 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas por formación de cationes *N*-aciliminio

Investigamos, en segundo lugar, la posibilidad de lograr la ciclación de las 3-arilmetil-2,5-piperazinadionas **I** a través de la formación de un intermedio **II** por incorporación de un grupo vinilo a su átomo de nitrógeno. La protonación de **II** conduciría a un catión aciliminio **III**, altamente electrófilo,⁹¹ que se ciclaría espontáneamente al compuesto deseado **IV** (esquema 5.3). Existían muy pocos antecedentes de la reacción de vinilación de amidas necesaria para el paso inicial, y decidimos ensayar el empleo de acetales en medio ácido. Se conocen algunos ejemplos de esta reacción sobre el nitrógeno de un carbamato,⁹² aunque no frente a piperazinadionas.



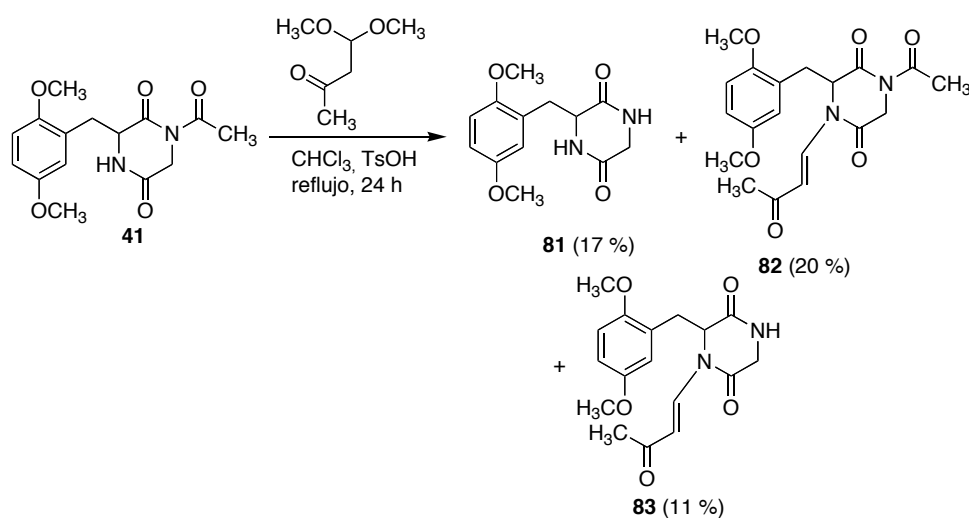
Esquema 5.3

La reacción entre el compuesto **41** y el dimetilacetal del acetilacetaldéhidido en las condiciones descritas en la bibliografía para la vinilación de un carbamato (cloroformo a reflujo y en presencia de ácido toluenosulfónico) condujo a una

⁹¹ Revisión de las reacciones de ciclación de iones aciliminio: Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.

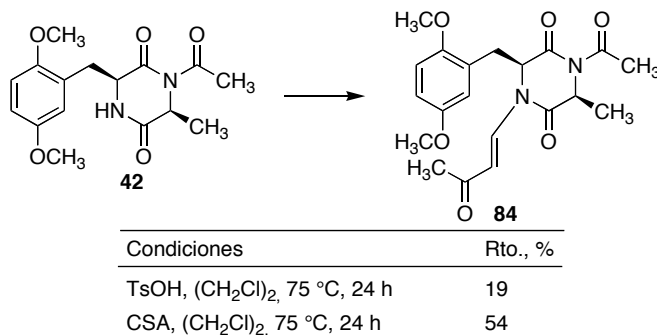
⁹² Kowmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13523.

mezcla compleja, de la que se pudieron aislar tres productos: el compuesto de partida desacetilado **81**, el producto de adición **82** y su derivado de desacetilación **83**, todos ellos con rendimientos moderados (esquema 5.4).



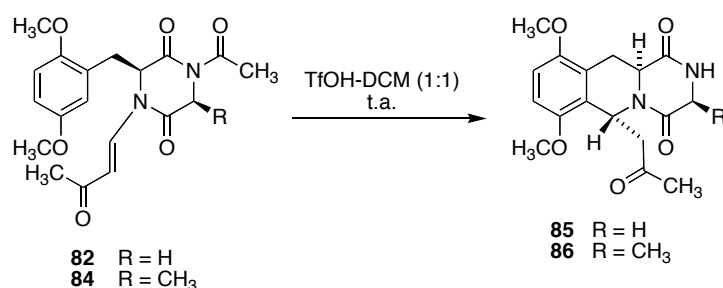
Esquema 5.4

La aplicación de condiciones análogas al derivado de alanina **42** dio una mezcla compleja, de la que sólo pudo aislarse el compuesto **84** con bajo rendimiento. Razonando que la complejidad de estas reacciones podía deberse en parte a la presencia de agua de cristalización en el catalizador, se reemplazó éste por ácido canfosulfónico, cuya forma anhidra es asequible comercialmente, y en estas condiciones se obtuvo el compuesto **84** con un rendimiento del 54 % (esquema 5.5).



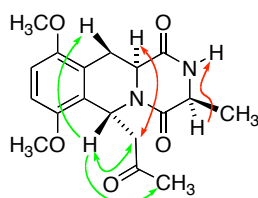
Esquema 5.5

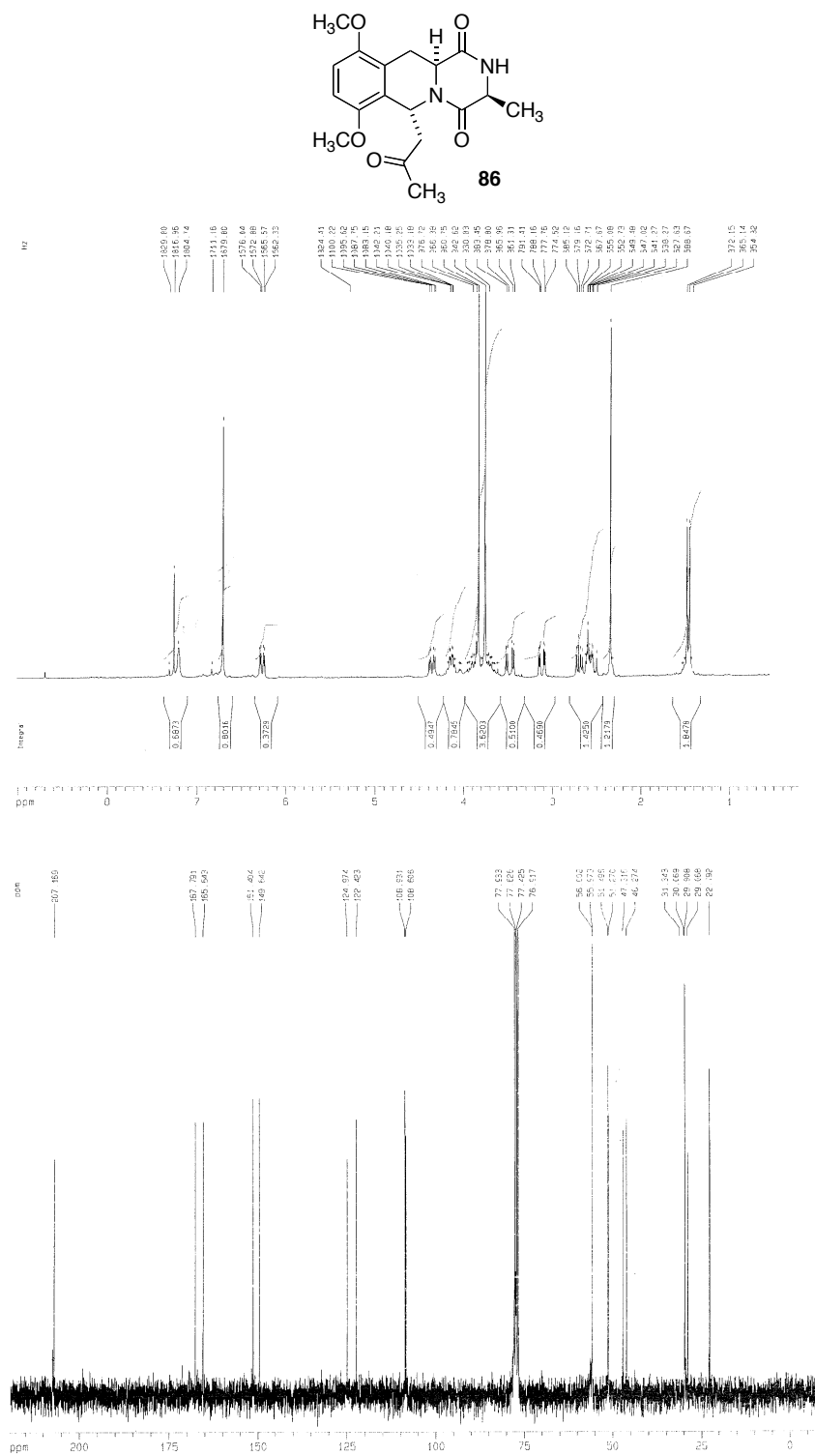
La ciclación final se llevó a cabo por tratamiento ácido de los compuestos **82** y **84**. Esta reacción fue más difícil de lo esperado teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos de reacciones similares en derivados de indol y requirió el empleo de mezclas 1:1 de ácido triflico y diclorometano, pero proporcionó los triciclos **85** y **86** con rendimiento cuantitativo. Ambos compuestos se aislaron en forma desacetilada, como consecuencia de las drásticas condiciones ácidas, y fueron totalmente diastereoselectivos, obteniéndose exclusivamente el compuesto con una disposición *trans* entre los hidrógenos de las posiciones 6 y 11a (esquema 5.6).

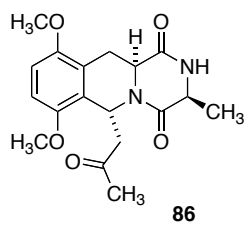


Esquema 5.6

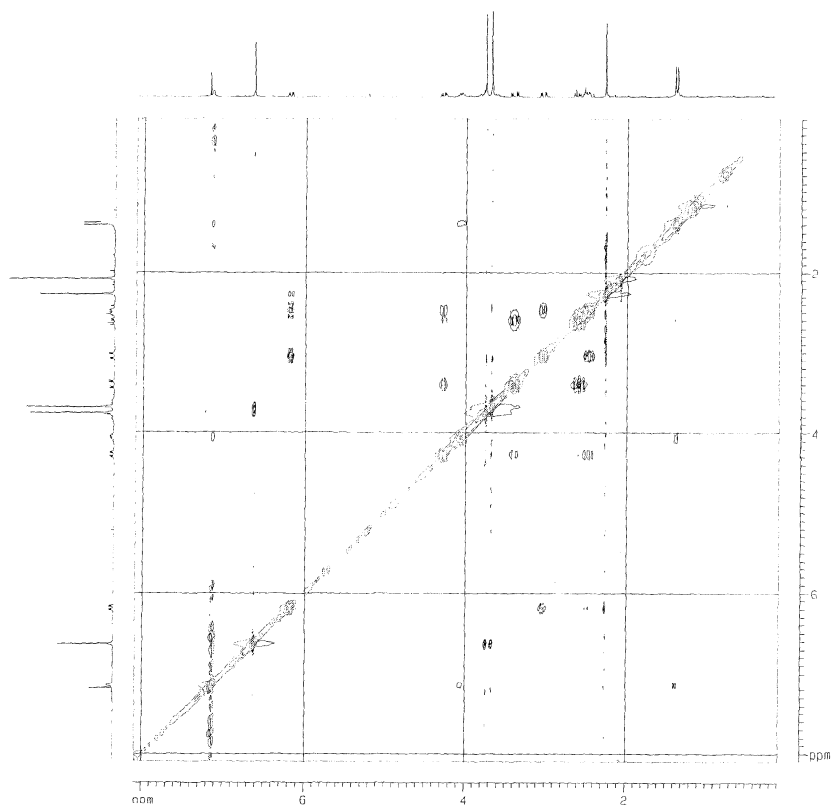
La asignación estereoquímica del compuesto **86** se basa en el estudio de efectos NOE que se resume a continuación:







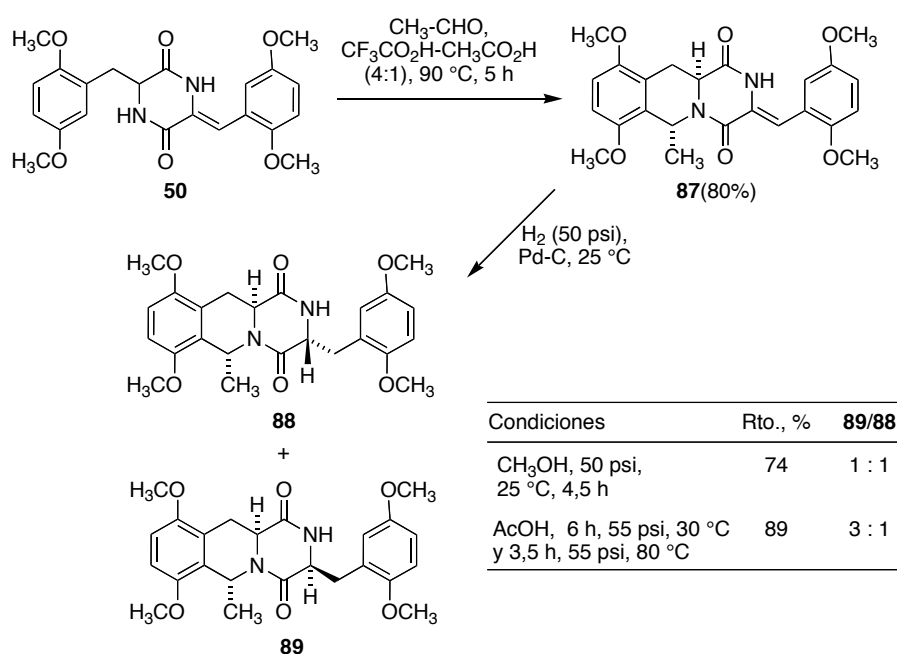
NOESY



También hemos llevado a cabo un estudio acerca de las reacciones del compuesto **50** en condiciones tradicionales de Pictet-Spengler en presencia de ácidos próticos. Este sustrato tiene la peculiaridad de contener dos anillos aromáticos susceptibles de experimentar la ciclación y, como ya se ha mencionado, nuestro objetivo en este caso es el de lograr un proceso quimioselectivo que afecte al grupo arilmetilo pero no al arilmetileno, ya que de esta manera se dispondría de un método que permitiría diferenciar de forma completa los dos nitrógenos de **50**, lo cual es un aspecto importante de nuestra estrategia. Las condiciones seleccionadas en este caso consistieron en el empleo de mezcla de ácido trifluoroacético y ácido acético a 90 °C, que han sido establecidas en otros sistemas de piperazinadiona,^{87a} pero nunca habían sido estudiadas en un sustrato con un doble enlace carbono-carbono, que podría ser sensible a las condiciones de reacción. Sin embargo, como se muestra en el esquema 5.7, la reacción de **50** con acetaldehído en una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido acético a reflujo proporcionó el producto de monociclación de Pictet-Spengler **87** con buen rendimiento. La reacción tuvo lugar de forma totalmente regioselectiva sobre el nitrógeno 1, y no se observó interferencia alguna del doble enlace carbono-carbono, a pesar de las condiciones de reacción fuertemente ácidas. Este procedimiento constituye una síntesis mejorada en cuanto a rendimiento y estereoselectividad del compuesto **87**, un modelo del fragmento ABC de las saframidas que ha sido preparado previamente por otros miembros de nuestro grupo en condiciones alternativas.^{87b}

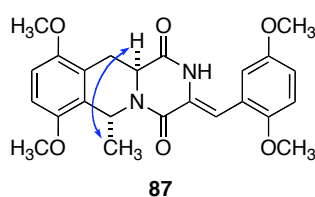
Estudiamos también la hidrogenación catalítica del compuesto **87**, que proporcionó una mezcla de los diastereoisómeros **88** y **89**, que también eran compuestos conocidos.^{87b} Es interesante mencionar que esta reacción careció de estereoselectividad cuando se llevó a cabo en metanol, pero fue favorable en relación 3:1 al compuesto **89**, que tiene la misma configuración relativa que

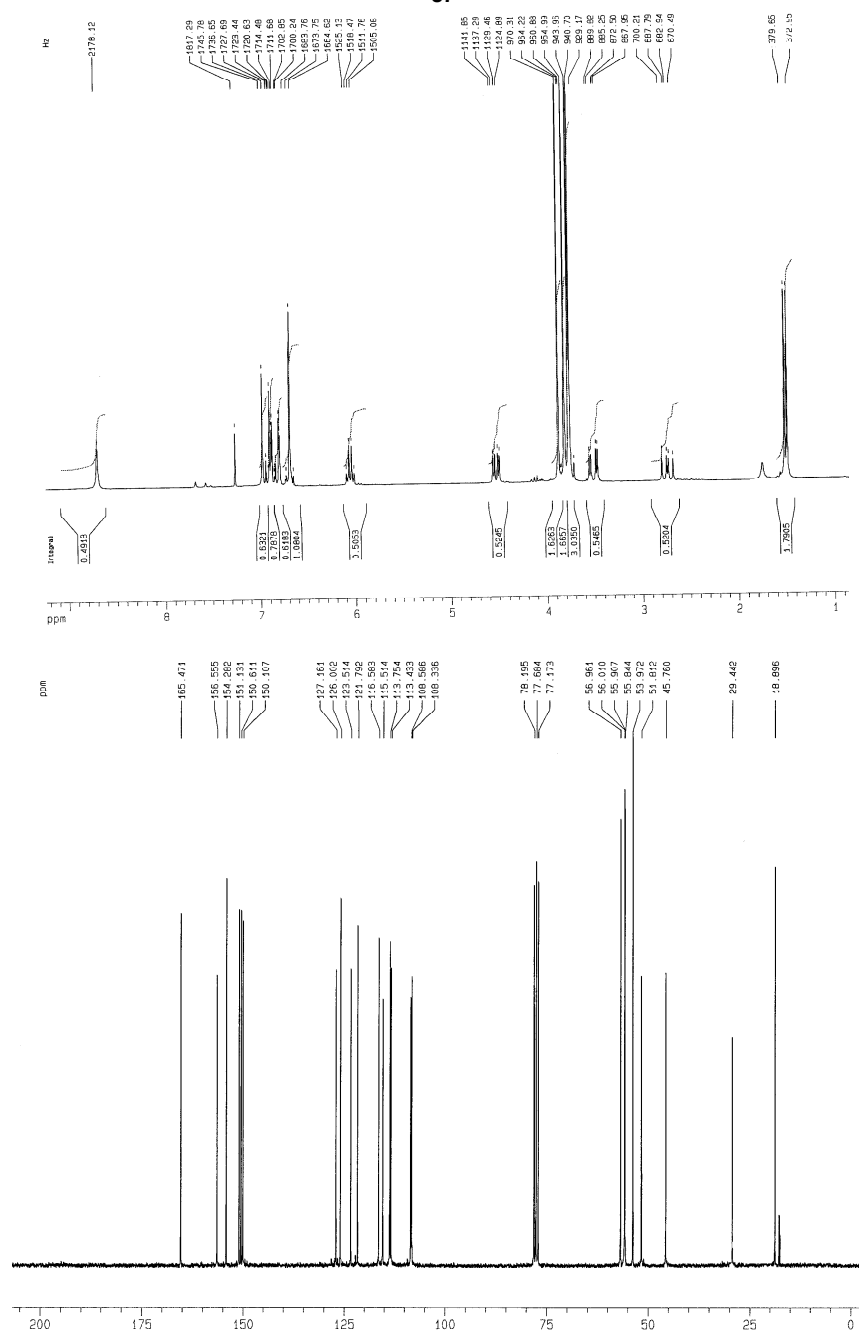
el producto natural en los estereocentros del anillo C, cuando se empleó ácido acético como medio de reacción. Es probable que esta diastereoselectividad mejore cuando se introduzcan sustituyentes más voluminosos que el metilo en el paso inicial.

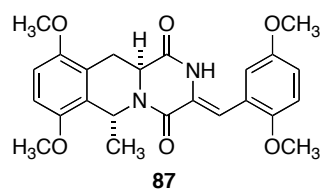


Esquema 5.7

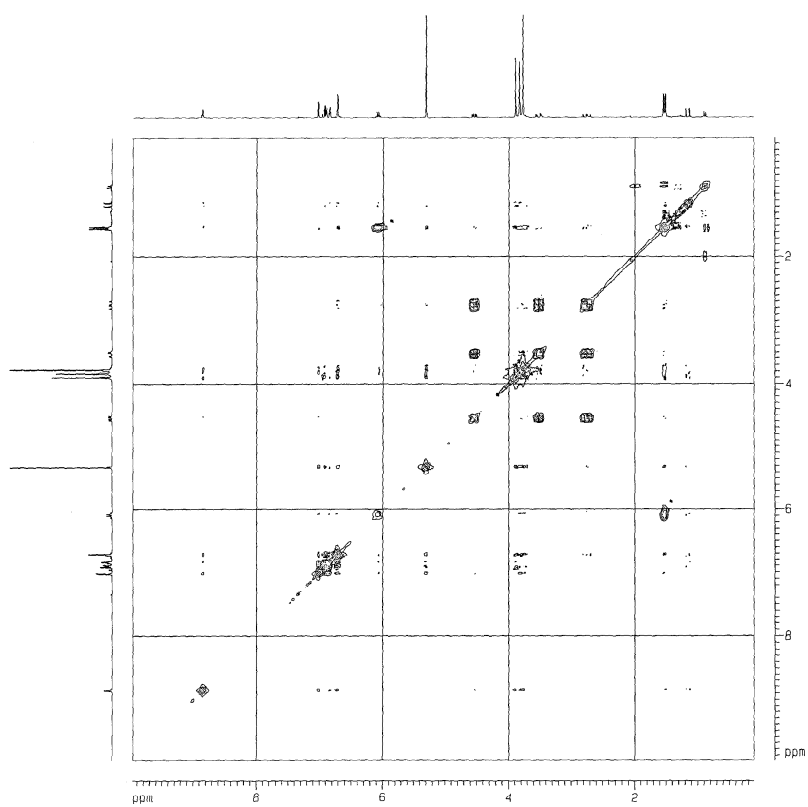
La configuración relativa de **87** se asumió inicialmente por comparación con los datos bibliográficos y se confirmó posteriormente a través de un experimento NOESY, cuyos resultados se resumen a continuación. También se reproducen algunos espectros seleccionados de este compuesto. La configuración relativa de los compuestos **88** y **89** se estableció únicamente por comparación con datos bibliográficos.





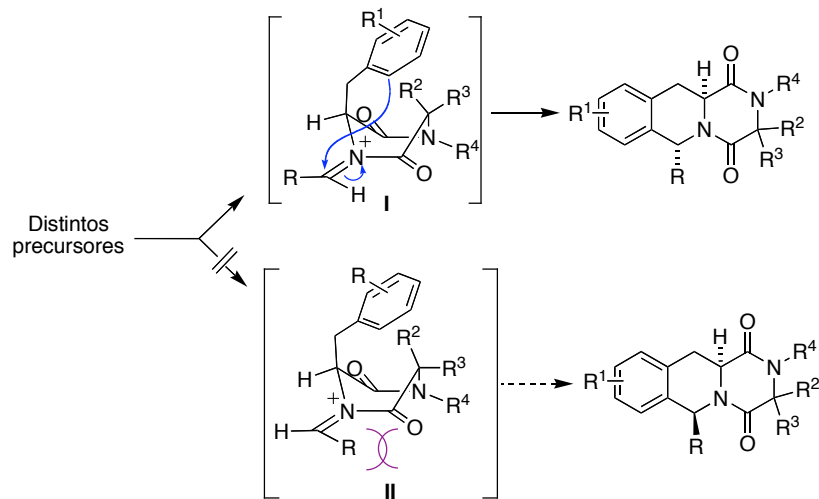


COSY



5.1.3. Explicación del resultado estereoquímico de las reacciones de formación del fragmento ABC

El resultado estereoquímico de las reacciones resumidas hasta ahora puede explicarse admitiendo que transcurren a través del *E*-aciliminio **I**, que presumiblemente es más estable que su isómero *Z* (intermedio **II**). Como se indica en el esquema 5.8, esta preferencia por uno de los dos intermedios de aciliminio posibles, combinada con la rigidez de su estructura de tipo bote,⁹³ determina que la etapa de ciclación sólo pueda tener lugar por ataque desde la cara superior del doble enlace C=N. Esta explicación es similar a una propuesta encontrada en la bibliografía para una situación semejante.^{87b}

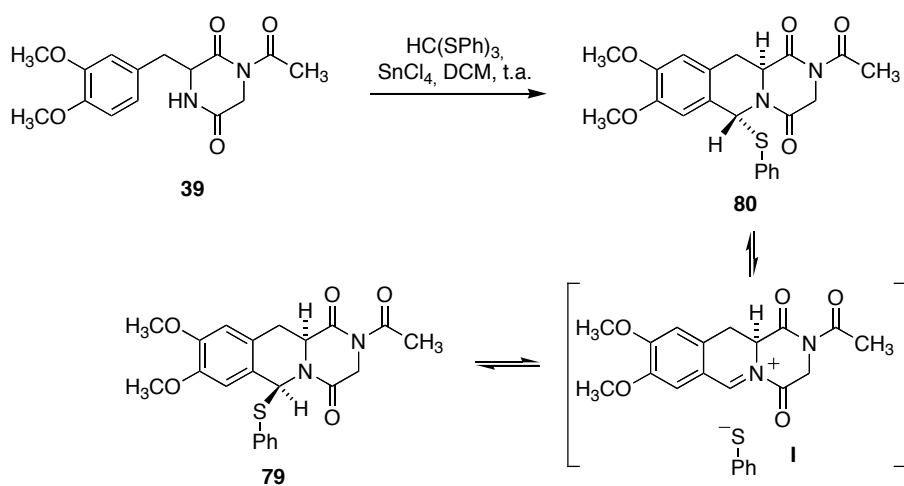


Esquema 5.8

En el caso de la reacción que parte de **39**, se puede explicar la falta de diastereoselectividad observada admitiendo que el producto inicial de la

⁹³ Es bien conocido que los sistemas de 2,5-piperazinadiona tienden a adoptar una disposición de tipo bote, que permite la total planaridad de los dos enlaces de amida. Ver, por ejemplo: (a) Anteunis, M. J. O., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 8. (b) Sammes, G. P., *Progress Chem. Nat. Prod.*, **1975**, 32, 51.

reacción (compuesto **80**) se encuentra en equilibrio con su diastereoisómero **79** a través del catión de aciliminio **I** (esquema 5.9).



Esquema 5.9

5.2.- GENERACIÓN DE SISTEMAS PENTACÍCLICOS POR APLICACIÓN DE LAS CONDICIONES DESARROLLADAS PARA LA PREPARACIÓN DEL FRAGMENTO ABC

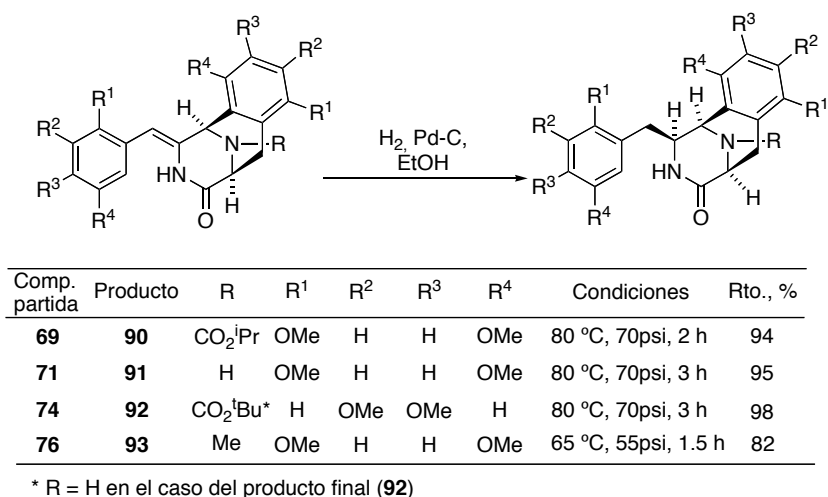
5.2.1. Reducción del doble enlace exocíclico de arilmetilen derivados del fragmento CDE

El siguiente paso en la síntesis del anillo pentacíclico ha de ser la reducción del doble enlace exocíclico, dado que los antecedentes bibliográficos y nuestra propia experiencia durante la ciclación del compuesto **50** a **87** indicaban que la formación del anillo B no es posible en la presencia del doble enlace.^{87c}

Los intentos iniciales de hidrogenación catalítica del compuesto **69** fueron infructuosos, por lo que realizamos algunos ensayos de reducción con agentes donadores de hidruro bajo irradiación con microondas, empleando formiato amónico y Pd/C en etilenglicol,⁹⁴ aunque sin éxito. Finalmente, la reducción de **69** a **90** pudo llevarse a cabo por hidrogenación catalítica en condiciones enérgicas (80 °C, 70 psi de presión). Las mismas condiciones sirvieron para la hidrogenación de los compuestos **71** y **74** a **91** y **92** respectivamente. En cambio, la hidrogenación de **76** a **93** requirió condiciones más suaves (55 psi y 65° C), pues en las condiciones anteriores, más energéticas, se observó la descomposición del compuesto.

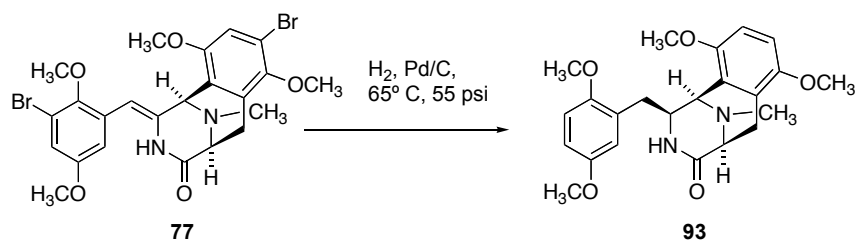
Cabe destacar que en la hidrogenación del compuesto **74**, compuesto que presenta en su estructura un grupo N-BOC, se produce no sólo la reducción del doble enlace sino también la desprotección del grupo N-BOC, dando lugar al compuesto con el NH libre **92** (esquema 5.10).

⁹⁴ Banik, B. M.; Barakat, K. J.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746.



Esquema 5.10

Cuando se intentó hidrogenar el compuesto **77** se observó que, incluso en condiciones relativamente suaves (65 °C y 55 psi), además de la reducción del doble enlace se observó la deshalogenación de los dos anillos aromáticos, obteniéndose el compuesto **93** (Esquema 5.11). El propósito de la síntesis de los compuestos bromados en la posición 2 del anillo bencénico era realizar sobre los pentaciclos con ellos generados reacciones tipo aza Diels-Alder, con objeto de acceder sistemas heptacíclicos propensos a la reducción al estado de hidroquinona. Este propósito no pudo llevarse a cabo por este motivo.

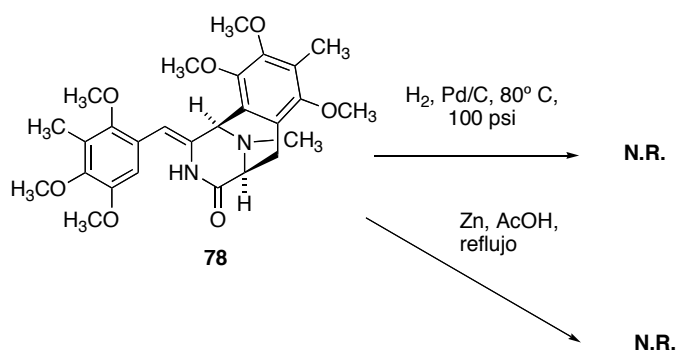


Esquema 5.11

El intento de hidrogenar el compuesto **78** a 80° C y 70 psi (que son las condiciones más rigurosas que permiten las instalaciones del Departamento)

fue infructuoso, lo mismo que un intento de hidrogenación a presiones más elevadas (80 °C, 100 psi) en la Planta Piloto de Química Fina de la Universidad de Alcalá. Es de esperar, no obstante, que el compuesto **78** pueda hidrogenarse en condiciones de presión más elevadas, según se describe en la bibliografía para compuestos similares.^{95,96} En la actualidad se está instalando en el Departamento un reactor que permitirá alcanzar presiones en torno a 1500 psi, que esperamos permita completar esta reacción en el futuro.

Ante la imposibilidad de llevar a cabo la reacción de hidrogenación, se intentó también la reducción del doble enlace exocíclico por tratamiento con Zn en polvo y ácido acético a reflujo, pero se recuperó el compuesto de partida en todas las condiciones ensayadas (esquema 5.12).



Esquema 5.12

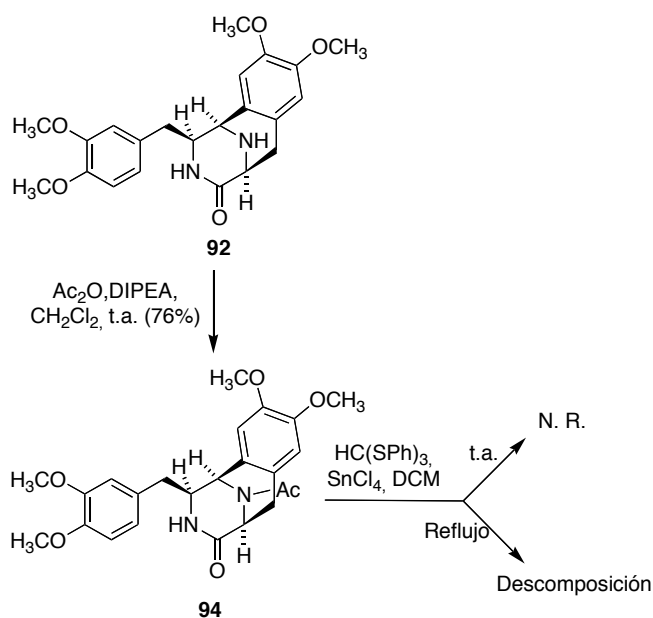
⁹⁵ Fukuyama, T.; Lindon, S. D.; Tun, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5989.

⁹⁶ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3712

5.2.2. Intentos de generación del sistema pentacíclico por formación de cationes de *N*-sulfaniliminio

La generación del anillo B en arilmetil derivados del fragmento CDE se planteó inicialmente utilizando las condiciones puestas a punto para la obtención del fragmento tricíclico ABC. Como se comentó en el apartado 5.1.1, el primer método, basado en la generación de un catión de *N*-sulfaniliminio por tratamiento con trifeniltiometano en presencia de tetracloruro de estaño, sólo fue eficaz sobre materiales de partida que contenían un sustituyente 3,4-dimetoxifenilo, por lo cual escogimos **92** como material de partida. Pensando que la presencia de un grupo NH libre llevaría a reacciones no deseadas con el ácido de Lewis, procedimos a la transformación de **92** en el acetil derivado **94**, análogo al compuesto modelo **39** sobre el que se había realizado el estudio inicial, por tratamiento con anhídrido acético en condiciones bibliográficas que consiguen quimioselectividad a favor del nitrógeno de tipo amina secundaria.⁹⁷ Sin embargo, todos los intentos de aplicar a este compuesto las condiciones puestas a punto en **39** y otras relacionadas resultaron infructuosos (esquema 5.13).

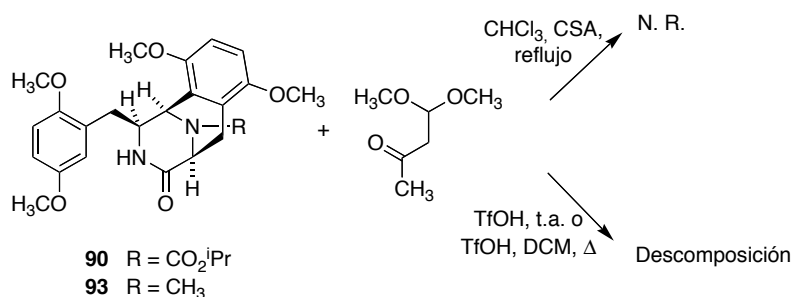
⁹⁷ Kyung-Koo L.; Seungsoo H.; Kwang-Im Oh; Jin Seok C.; Cheonik J.; Hochan L.; Hogyu H.; Minhaeng C. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 18834-18843



Esquema 5.13

5.2.3.- Generación del sistema pentacíclico por formación de cationes de *N*-aciliminio

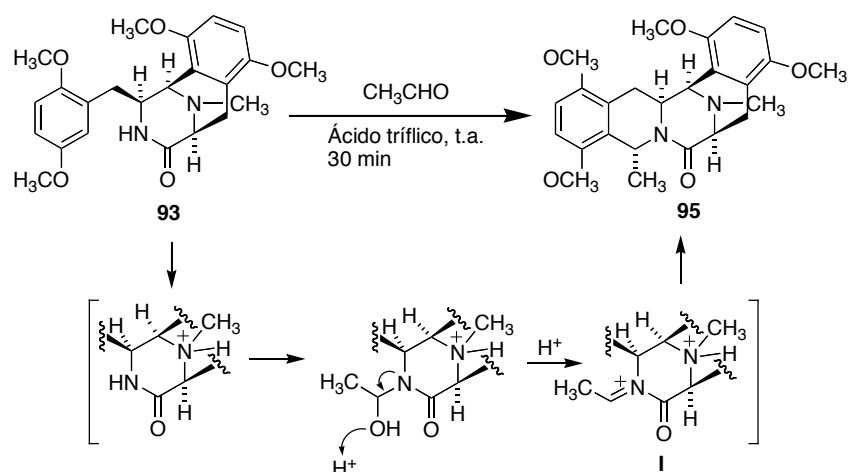
También fracasaron todos los intentos de generar el anillo B por reacción de los compuestos **90** y **93** con el dimetilacetal del acetilacetaldehído en diversas condiciones ácidas (esquema 5.14).



Esquema 5.14

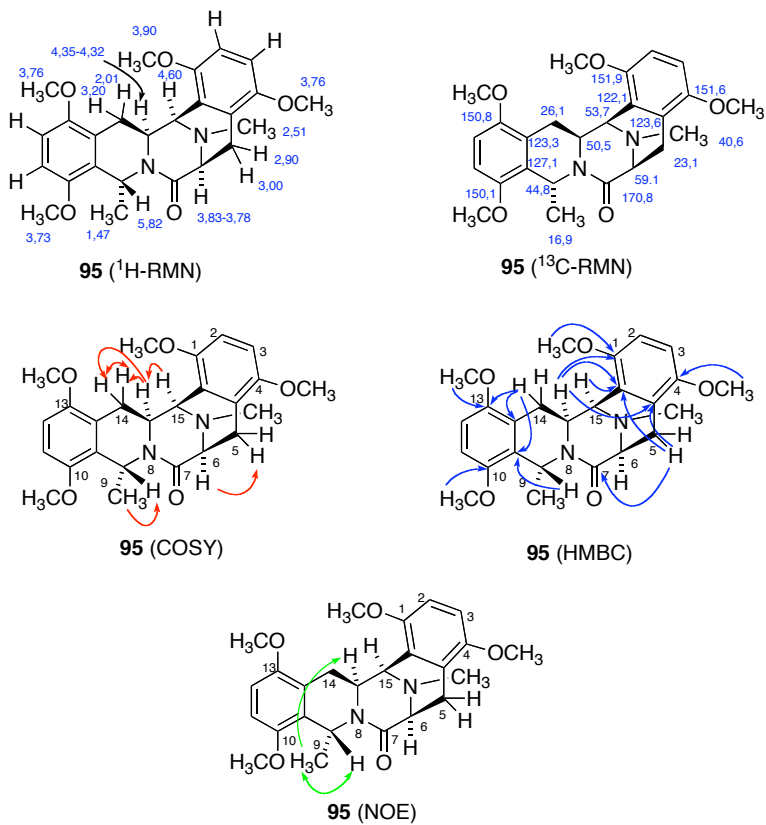
Finalmente, siguiendo el método desarrollado previamente en el compuesto modelo, se trató **93** con acetaldehído en una mezcla de ácido trifluoracético y

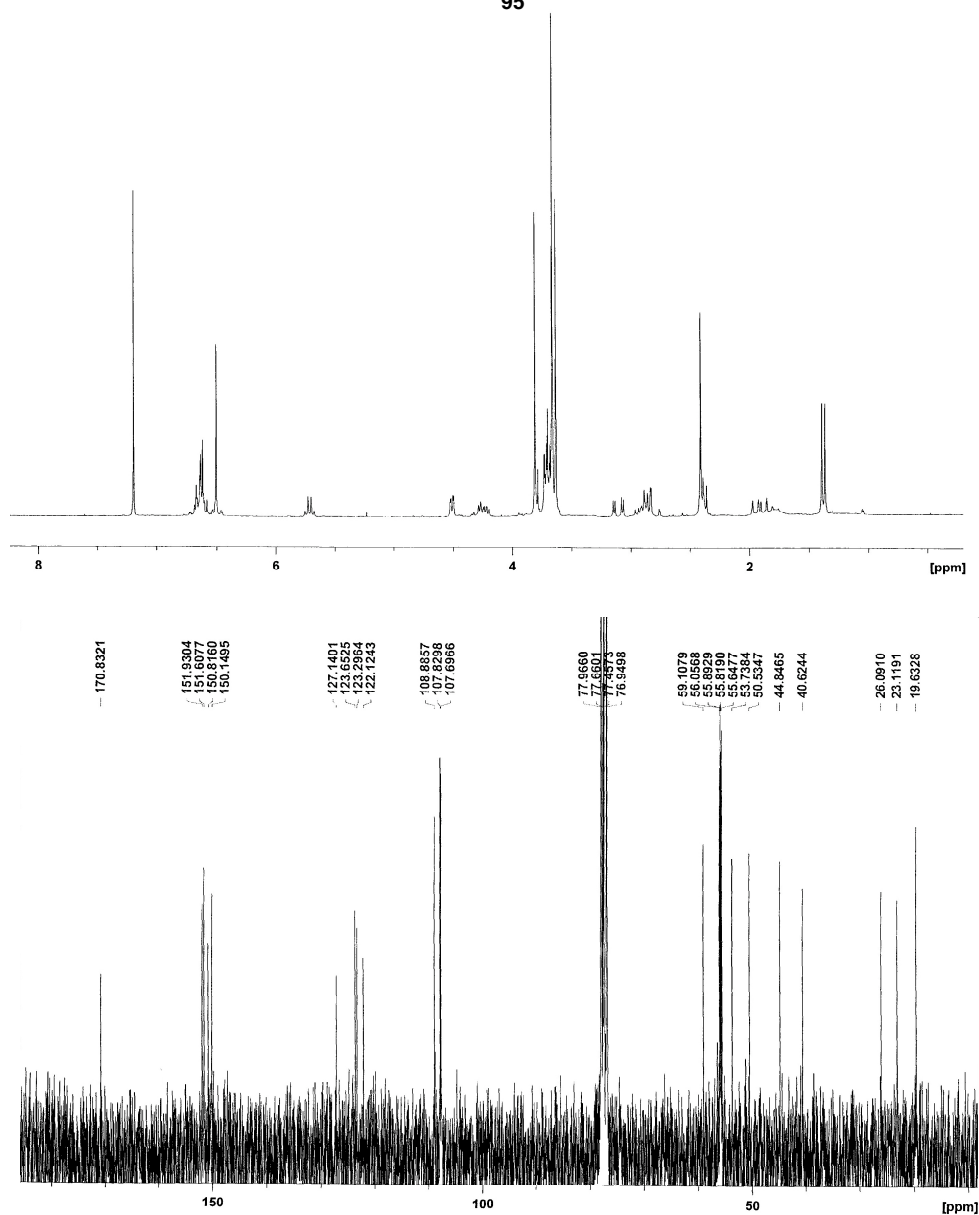
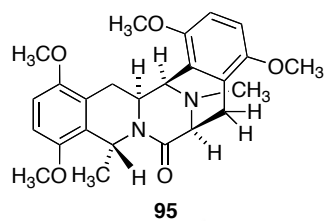
ácido acético en relación 4:1. Esta reacción fracasó, lo cual se atribuyó a la basicidad del nitrógeno portador del grupo metilo, que está protonado en el medio de reacción por lo que dificulta la generación del catión aciliminio intermedio **I**, que contiene dos cargas positivas próximas. Para facilitar este proceso, decidimos incrementar la acidez del medio llevando a cabo la reacción en ácido triflico. En estas condiciones se obtuvo un crudo de reacción muy complejo, del que únicamente se pudo purificar el compuesto **95**, con un rendimiento del 17% (esquema 5.15). Además del inconveniente de su bajo rendimiento, el procedimiento no ha podido extenderse a otros aldehídos.

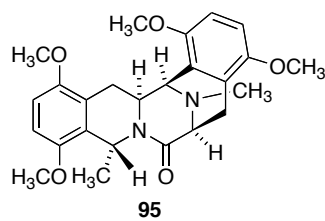


Esquema 5.15

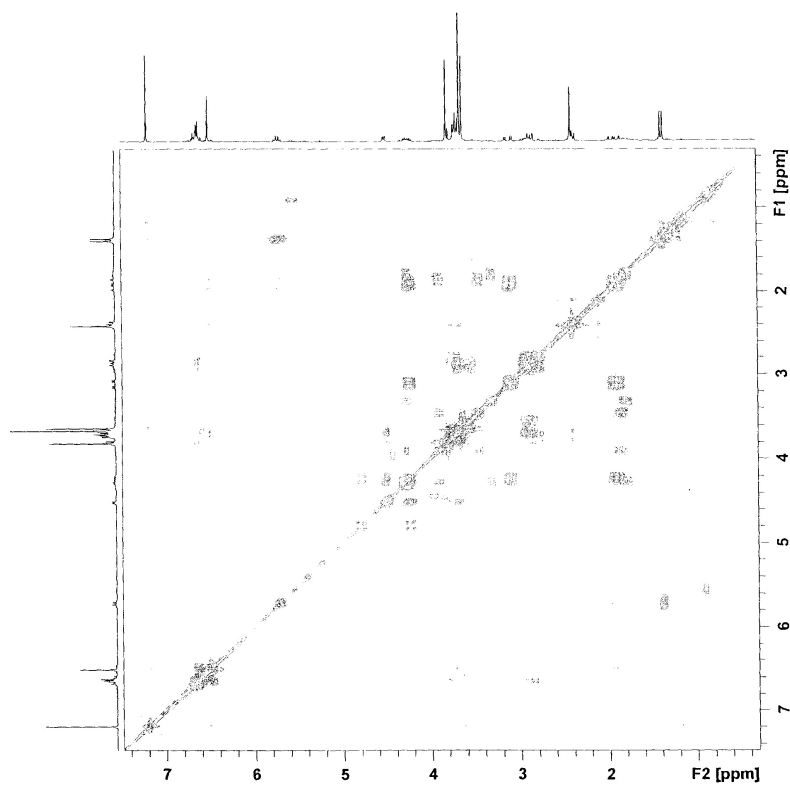
La asignación de los espectros del compuesto **95**, al igual que la de los demás pentaciclos, presentó ciertas dificultades debido a la presencia de dos anillos aromáticos muy análogos y se basó principalmente en el experimento HMBC, y particularmente en las correlaciones observadas entre los H de los C 5, 9 y 14 con los anillos bencénicos que poseen en α . Dichas correlaciones se resumen a continuación. El experimento COSY también ha resultado de utilidad para determinar con seguridad los protones H-5, H-9 y H-14, así como H-14a y H-15.

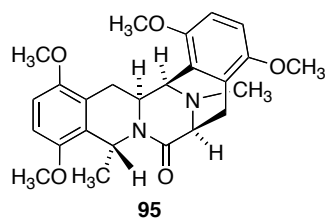




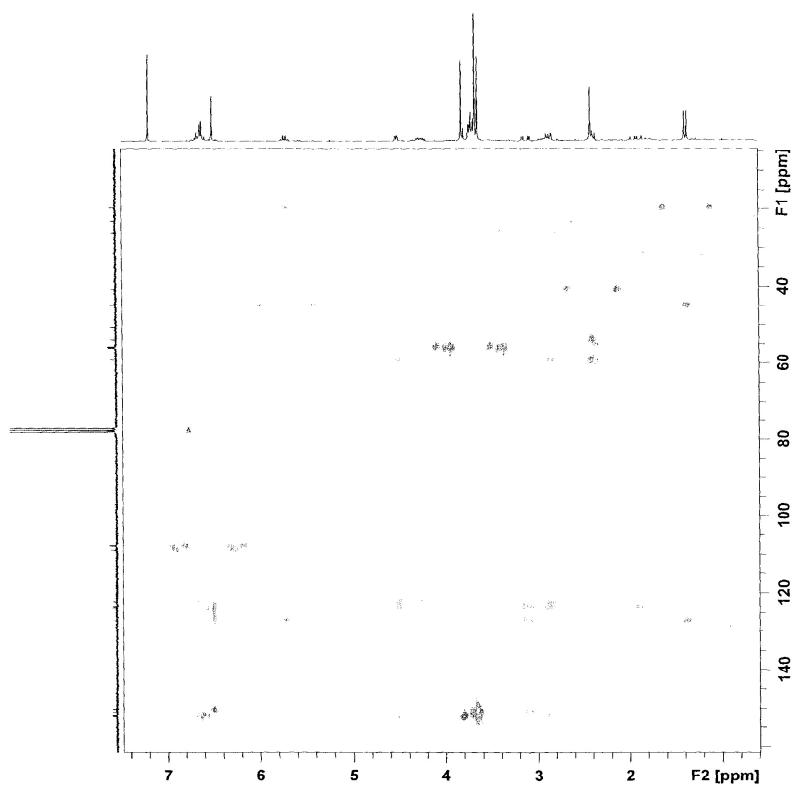


COSY



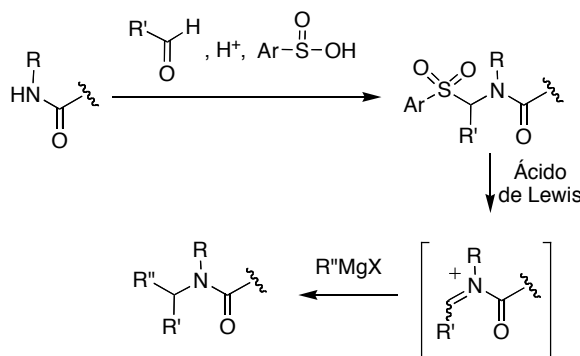


HMBC



5.3. DESARROLLO DE UNA NUEVA VARIANTE DE LA REACCIÓN DE PICTET-SPENGLER BASADA EN LA QUÍMICA DE α -AMIDOSULFONAS

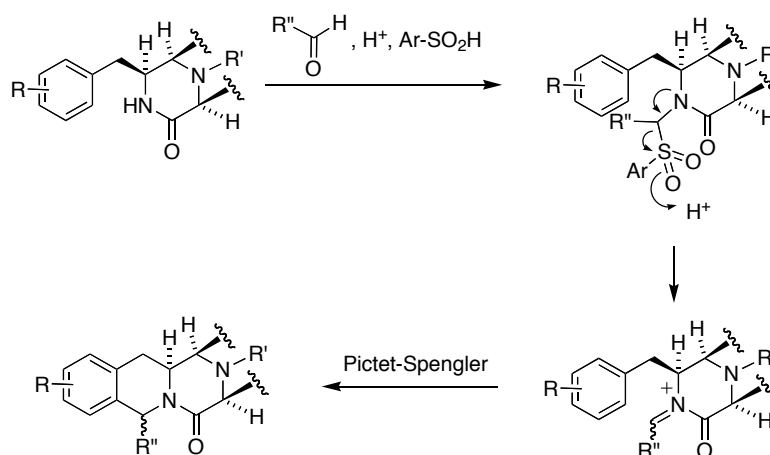
Las α -amidosulfonas son intermedios sintéticos relativamente poco utilizados, que se obtienen a través de la reacción catalizada por ácidos entre carbamatos o amidas, aldehídos y ácido arenosulfínicos. En presencia de ácidos de Lewis, las α -amidosulfonas reaccionan con nucleófilos, especialmente organometálicos, a través de un proceso que tiene como intermedio una acilimina ($R = H$) o un catión aciliminio ($R \neq H$), como se muestra en el esquema 5.16.⁹⁸



Esquema 5.16

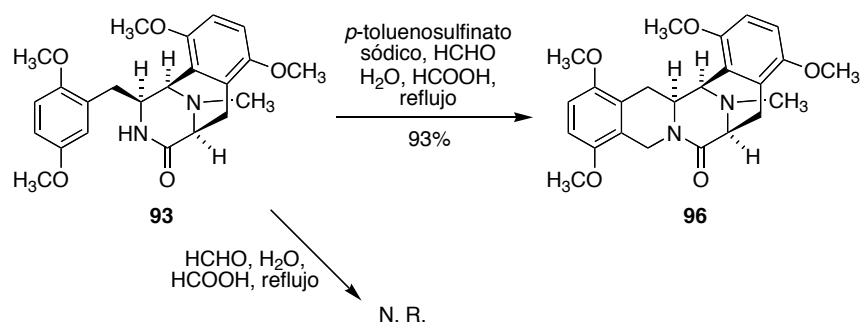
Aunque no existía ningún precedente de la utilización de α -amidosulfonas en síntesis de heterociclos, tras el poco éxito de las reacciones descritas en el apartado 5.2, decidimos intentar el desarrollo de una nueva variante de la reacción de Pictet-Spengler en piperazinadionas en la que el catión aciliminio intermedio se generase a partir de un intermedio de tipo α -amidosulfona (esquema 5.17).

⁹⁸ Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949.



Esquema 5.17

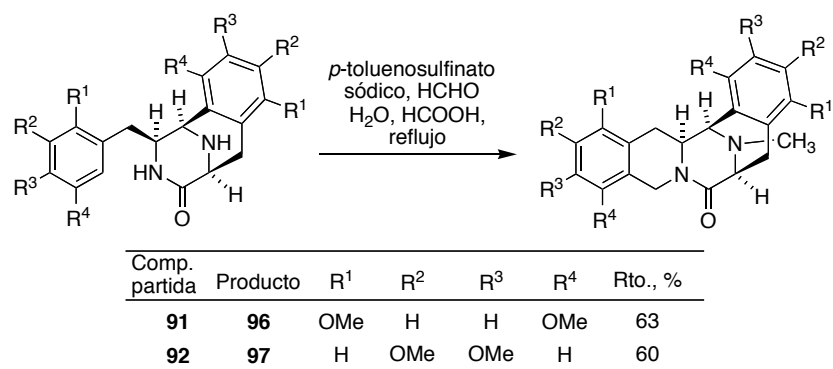
En un experimento inicial, el tratamiento en ácido fórmico a reflujo del compuesto **93** con formaldehído y ácido *p*-toluenosulfínico, generado *in situ* a partir de la correspondiente sal sódica, permitió la generación del anillo B con un 93% de rendimiento y en una sola etapa, conduciendo directamente al compuesto pentacíclico **96** (esquema 5.18). Un experimento de control demostró que la reacción no tenía lugar en ausencia del *p*-toluenosulfonato sódico.



Esquema 5.18

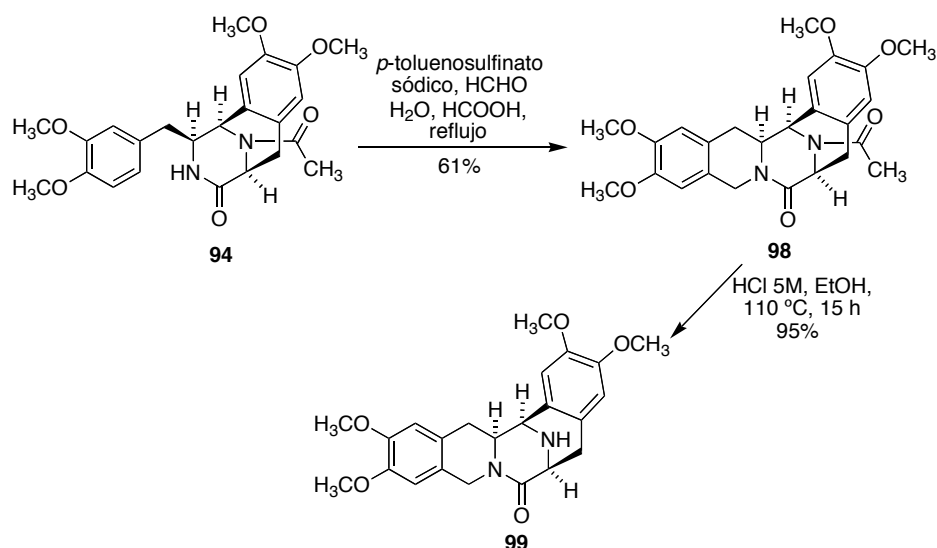
El empleo de ácido fórmico como medio de reacción hacía muy similares nuestras condiciones a las tradicionales de la reacción de Eschweiler-Clarke,

por lo que nos planteamos la posibilidad de lograr en un solo paso la generación del anillo B y la metilación del nitrógeno básico. Efectivamente, el tratamiento de los compuestos **91** y **92** en las mismas condiciones previamente descritas condujo a los compuestos **96** y **97**, respectivamente (Esquema 5.19).



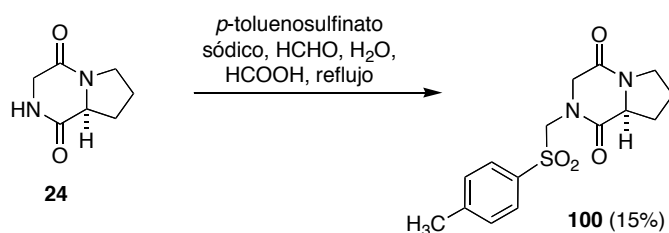
Esquema 5.19

Nuestra variante de la reacción de Pictet-Spengler también puede llevarse a cabo en sustratos que no presentan un nitrógeno básico de amina, aunque con rendimientos inferiores, probablemente debidas a una menor solubilidad en agua ácida del material de partida. Así, cuando el tricyclo acetilado **94** se sometió a nuestras condiciones habituales proporcionó el compuesto **98** con un rendimiento del 61%. Posteriormente se llevó a cabo la desprotección de **98** para dar **99** (esquema 5.20).



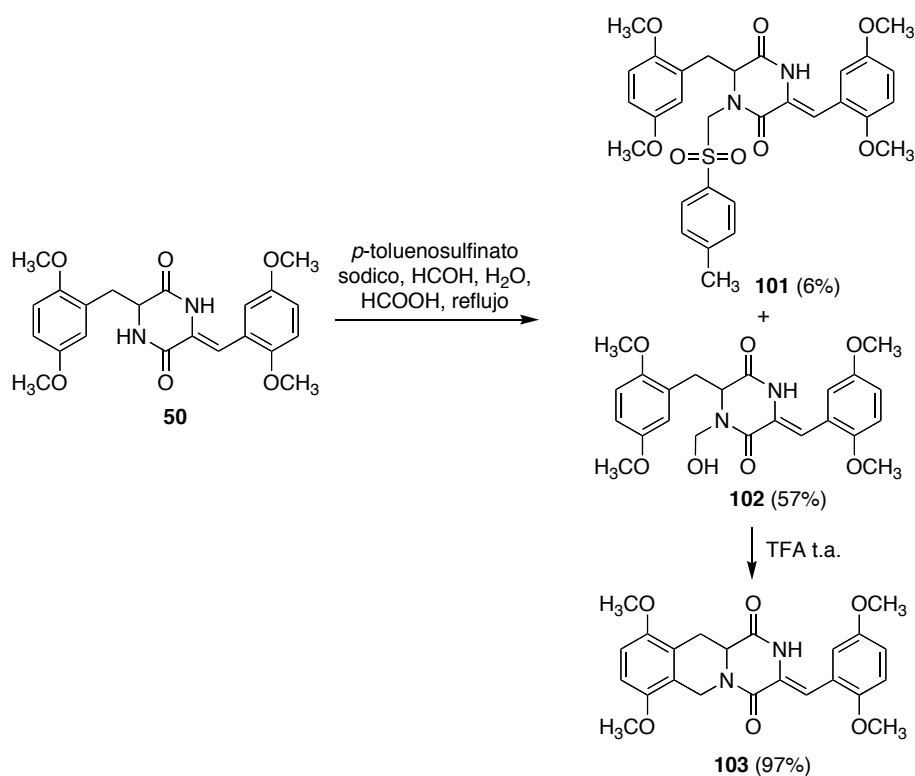
Esquema 5.20

La confirmación del mecanismo propuesto para esta reacción requiere el aislamiento de alguno de los intermedios clave. Aunque esto no ha sido posible en las reacciones descritas hasta ahora, debido a que tiene lugar inmediatamente la ciclación de tipo Pictet-Spengler, razonamos que debería ser posible aislar el intermedio de tipo α -amidosulfona en un sustrato que careciese de la cadena de arilmetilo. Con esta finalidad, se llevó a cabo el tratamiento de **24** con formaldehído y ácido *p*-toluenosulfínico generado en las condiciones habituales. Aunque esta reacción condujo a una mezcla compleja, pudo aislarse de ella el compuesto **100** (esquema 5.21).



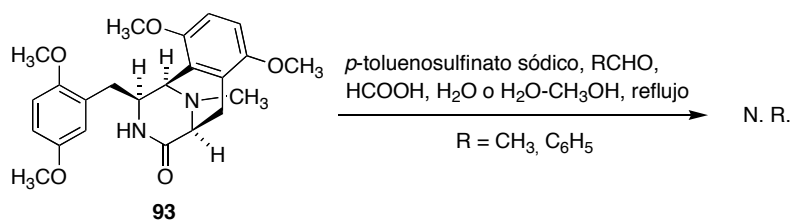
Esquema 5.21

Tratando de investigar con mayor detalle el alcance del método, decidimos estudiar su aplicación a un caso donde el nitrógeno de la 2,5-piperazinadiona perteneciese a una subestructura de amida α,β -insaturada. Con esta finalidad, se escogió como material de partida el compuesto **50**, que posee un nitrógeno con las características deseadas y donde esperábamos que el grupo arilmetileno bloquease el acceso al otro nitrógeno lactámico. Sin embargo, como se indica en el esquema 5.22, cuando se estudió su reacción con formaldehído y *p*-toluenosulfonato sódico en las condiciones habituales, se obtuvo mayoritariamente el hidroximetil derivado **102** junto con una pequeña cantidad de la α -amido sulfona **101**, pero no se observó ciclación a **103**, que sólo pudo lograrse tratando **102** en condiciones ácidas más energéticas (tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente).



Esquema 5.22

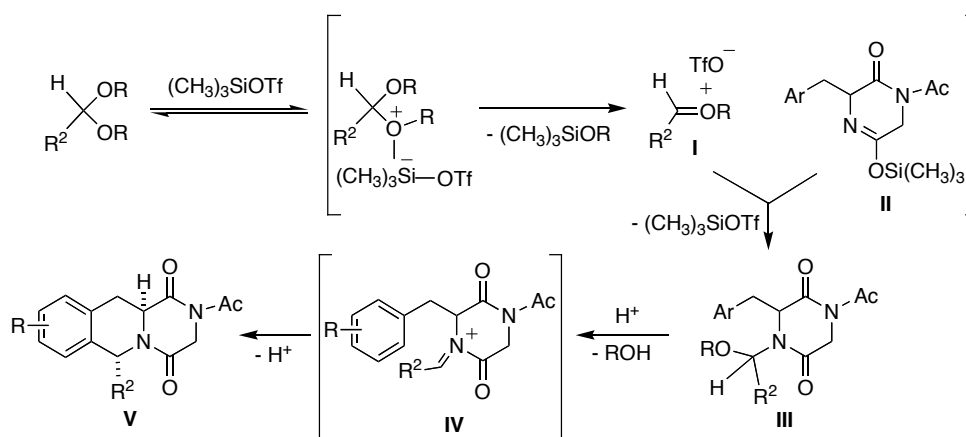
Finalmente, tratamos, sin éxito, de extender la reacción a aldehídos diferentes del formaldehído, utilizando como sustrato el compuesto **93**. El fallo de la reacción se atribuyó inicialmente a la baja solubilidad de los aldehídos en medio acuoso, pero el uso de mezclas metanol-agua tampoco resolvió el problema (esquema 5.23).



Esquema 5.23

5.4. SÍNTESIS DE SISTEMAS PENTACÍCLICOS SUSTITUIDOS EN EL ANILLO B

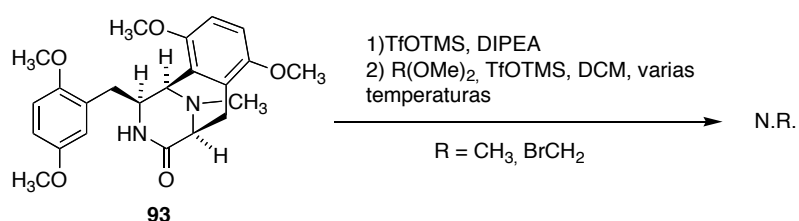
Otra opción para realizar la reacción Pictet-Spengler sobre el grupo amida de la piperazinadiona es seguir la metodología desarrollada previa o paralelamente por otros miembros de nuestro grupo de trabajo,^{87b-d,99} que implica la generación de un triflato de etilidenoxonio **I** a partir de acetales y triflato de trimetilsililo como catalizador. Estas reacciones se han llevado a cabo hasta ahora utilizando como sustratos 2,5-piperazinadionas, que se activan por transformación en una silillactima **II** por reacción con triflato de trimetilsililo a baja temperatura,^{87b-d,99} o bien con cloruro de trimetilsililo a temperatura ambiente.²³ La reacción entre los intermedios **I** y **II** da lugar al hemiaminal **III**, que se aísla. En una segunda etapa, el tratamiento de **III** con ácidos conduce al derivado de tetrahydroquinolina **V** a través de un catión aciliminio intermedio **IV** (esquema 5.24).



Esquema 5.24

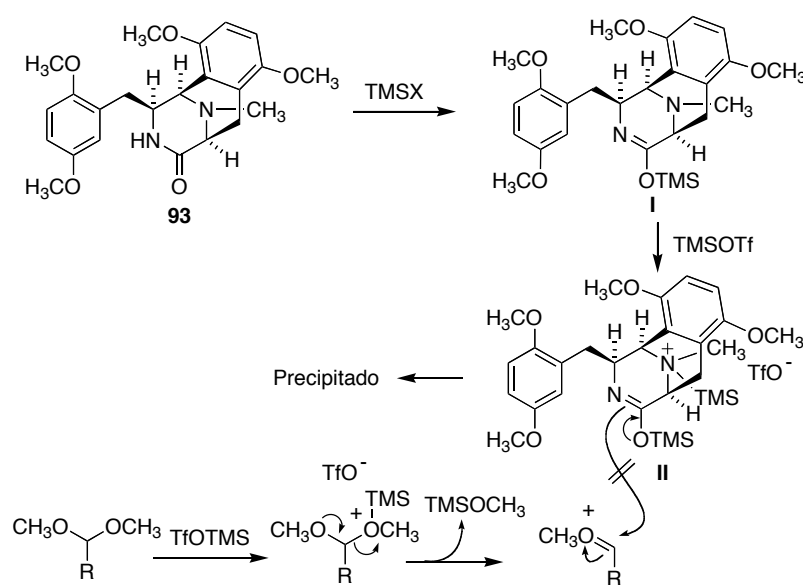
⁹⁹ Juan Francisco González Matilla. Tesis doctoral, Universidad Complutense, 2005.

Cuando intentamos el tratamiento del compuesto *N*-metilado **93** con triflato de trimetilsililo y los dimetilacetales del acetaldehído y el bromoacetaldehído en las condiciones similares a las bibliográficas,^{87c} se recuperó el material de partida inalterado (Esquema 5.25).



Esquema 5.25

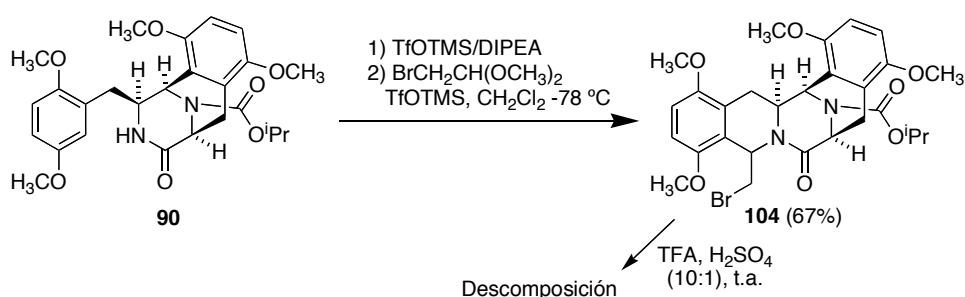
La principal diferencia entre el compuesto **93** y los materiales de partida utilizados en los antecedentes bibliográficos de esta reacción es el carácter básico y nucleófilo de nuestro sustrato, por lo que es probable que la falta de reactividad esté asociada con estas propiedades. Durante nuestros experimentos, se observó la formación de un precipitado insoluble tras la



Esquema 5.26

adición de triflato de trimetilsililo al silil éter de lactima **I**, lo que probablemente impida que prosiga la reacción. Sugerimos que este precipitado es la sal de amonio **II**, ya que existen precedentes de la formación de una sal cuaternaria por reacción de triflato de trimetilsililo con un nitrógeno terciario (esquema 5.26).¹⁰⁰

Decidimos, por tanto, ensayar la reacción utilizando como material de partida el carbamato **90**. En este caso, se utilizó una variante del método original¹⁰¹ en la que se emplea exceso de triflato de trimetilsililo y se trabaja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, que proporcionó en un solo paso el compuesto **104** con un rendimiento del 67%, sin necesidad de aislar el hemiaminal intermedio. La caracterización espectroscópica completa de **104** fue imposible a causa de la presencia de rotámeros, incluso cuando se obtuvieron los espectros a altas temperaturas. Por tanto, se consideró necesaria la hidrólisis del grupo carbamato, pero todos los intentos de llevar a cabo esta reacción en las condiciones ácidas previamente establecidas durante la obtención de **71** y **72** condujeron a la descomposición del compuesto **104** (esquema 5.27).



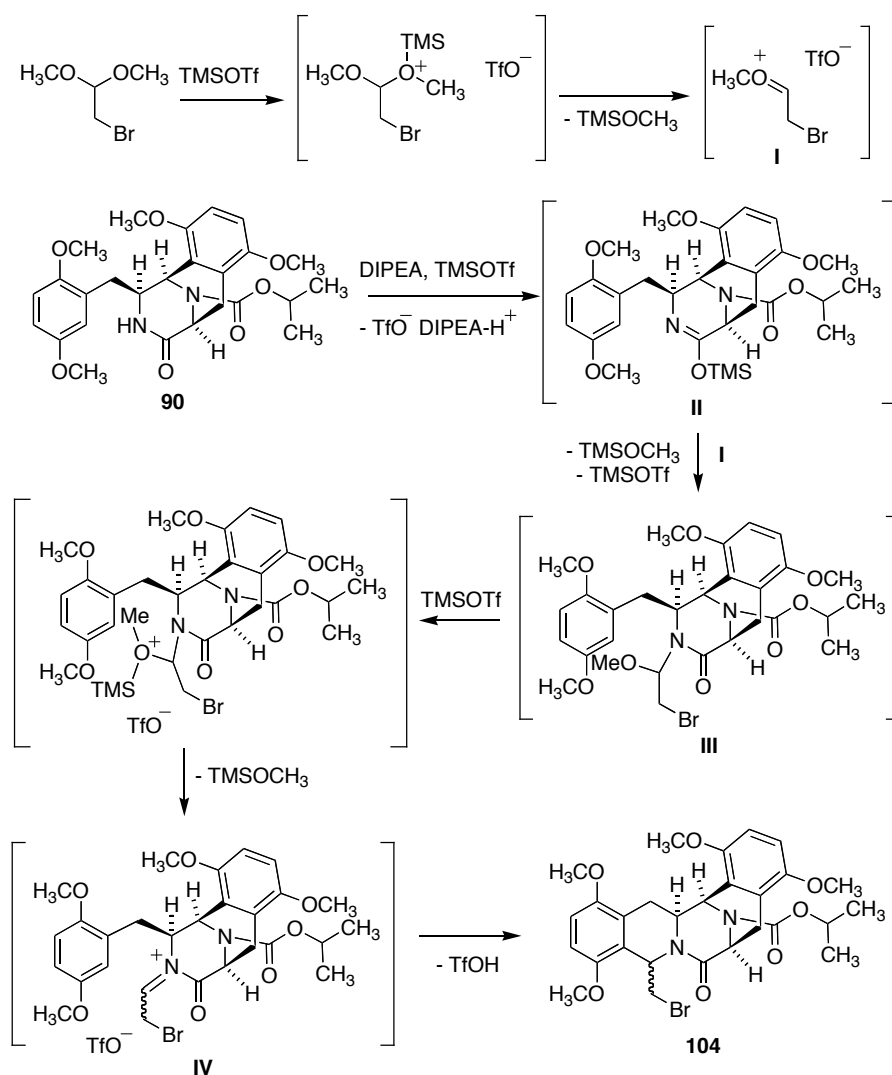
Esquema 5.27

Proponemos el mecanismo resumido en el esquema 5.28 para explicar la transformación directa de **90** en **104**. La reacción entre la especie de oxonio **I**

¹⁰⁰ Woning, J.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 944.

¹⁰¹ J. F. González, comunicación personal.

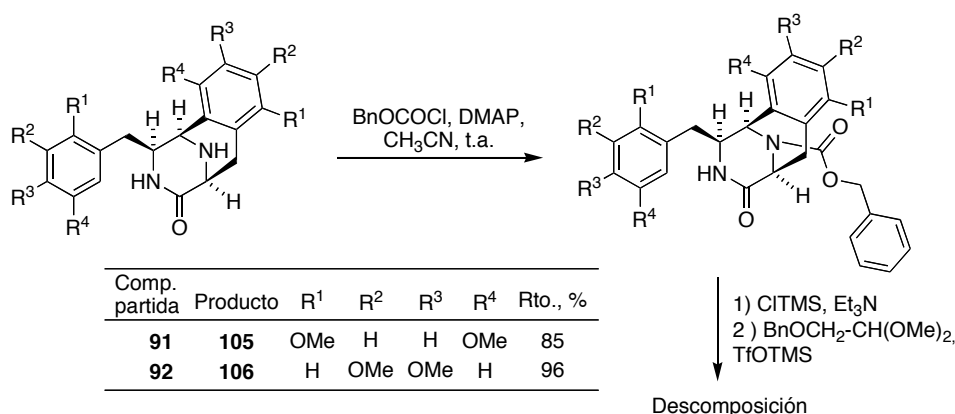
y el éter de lactima **II** conduce al hemiaminal **III**, que en esta ocasión no se aísla y reacciona con el exceso de triflato de trimetilsililo para dar el catión aciliminio **IV**, que finalmente se cicla a **104**.



Esquema 5.28

Ante las dificultades asociadas a la etapa de hidrólisis, y dado que la complejidad de los espectros debida a la presencia de rotámeros hace muy difícil determinar si una reacción de este tipo ha tenido lugar sin un paso

previo de desprotección, decidimos sustituir el grupo isopropiloxicarbonilo por otro más fácil de eliminar. Nuestra primera elección fue el grupo benciloxicarbonilo, que se desprotege fácilmente por hidrogenólisis. Para introducirlo, tratamos los compuestos **91** y **92** con cloroformiato de benciloxicarbonilo en condiciones tomadas de la bibliografía.¹⁰² La reacción de acilación tuvo lugar de forma totalmente quimioselectiva a favor del nitrógeno de amina y proporcionó los compuestos **105** y **106** con excelentes rendimientos. Sin embargo, ambos compuestos se descompusieron en sus reacciones con el dimetilacetal del benciloxiacetaldehído en presencia de cloruro y triflato de trimetilsililo (esquema 5.29).



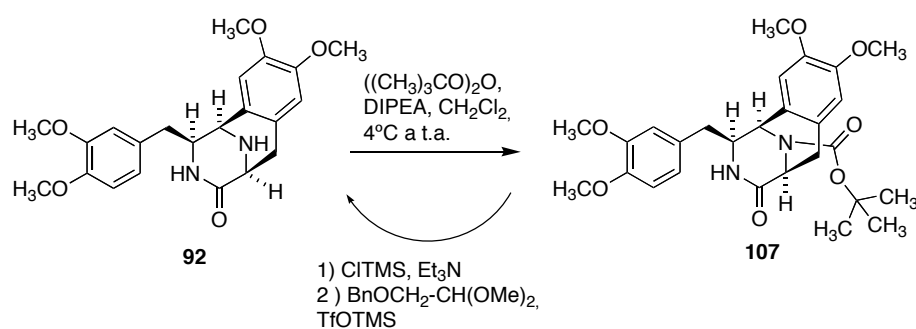
Esquema 5.29

Como alternativa ensayamos el grupo *terc*-butiloxicarbonilo, que se puede hidrolizar en medios ácidos diluidos. Por tanto, se trató el compuesto **92** con dicarbonato de di(*terc*butilo) en condiciones de la bibliografía,¹⁰³ para generar el compuesto **107** con un rendimiento del 67%. Al tratar este compuesto con el dimetilacetal del benciloxiacetaldehído en presencia de cloruro y triflato de trimetilsililo se observó su desprotección, que probablemente pueda

¹⁰² Eric, R. A.; Ernest, G. C.; Brian, M. S. *J. Am Chem. Soc.* **2003**, 125, 15000.

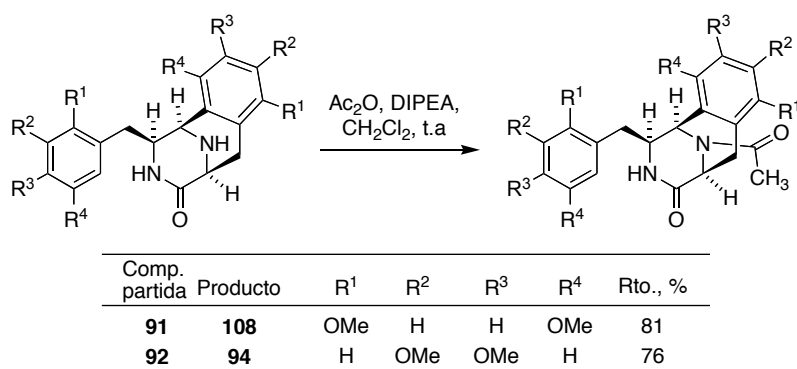
¹⁰³ Stefan, P.; Kurt, M.; Ulrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1481.

atribuirse a la presencia de trazas de ácido contaminando el haluro y triflato de trimetilsililo (Esquema 5.30).



Esquema 5.30

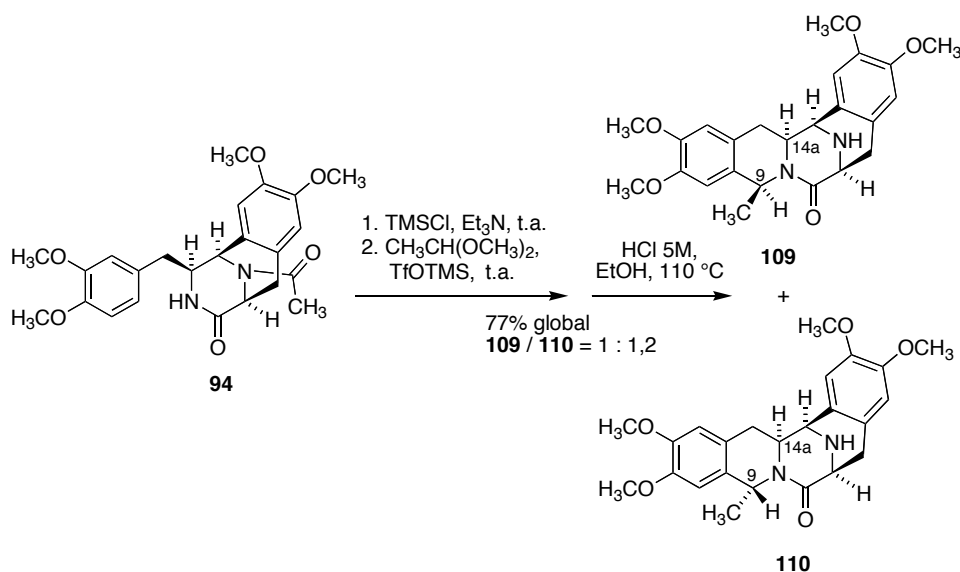
En este punto nos decidimos por la introducción de un grupo acetilo, más fácil de desproteger que el grupo isopropiloxycarbonilo pero más resistente que los otros carbamatos ensayados y que cumple igualmente la función de evitar la presencia de un nitrógeno básico en la molécula. Ya disponíamos de un derivado acetilado, el compuesto **94**, y además preparamos su análogo **108** en condiciones semejantes (Esquema 5.31).



Esquema 5.31

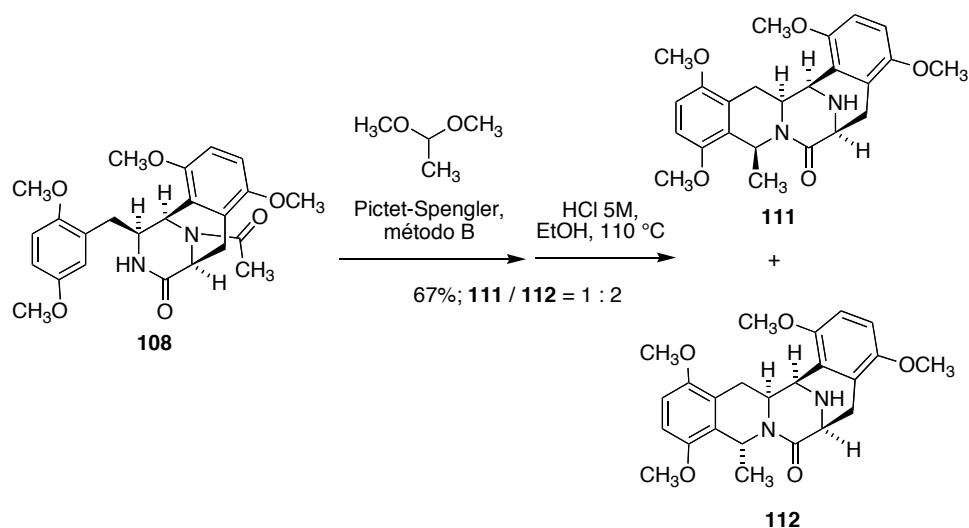
Para la ciclación del compuesto acetilado **94** en presencia del dimetilacetal del acetaldehído se ensayaron inicialmente las mismas condiciones previamente mencionadas para la preparación de **104** (triflato de trimetilsililo,

diisopropiletilamina, -78°C , método A), pero resultaron poco reproducibles. Se ensayó, por tanto, una modificación en la que se combinan el cloruro y el triflato de trimetilsililo y la reacción se realiza a temperatura ambiente (método B),⁹⁹ seguida de desprotección del grupo acetilo con ácido clorhídrico en etanol a reflujo para evitar la presencia de rotámeros, que dio resultados más satisfactorios. Como se muestra en el esquema 5.32, la reacción condujo al sistema pentacíclico deseado con el 77% de rendimiento y con una ligera diastereoselectividad a favor del compuesto **110**, que presenta una relación *trans* entre los hidrógenos H-9 y H-14a (**109/110** = 1:1,2).



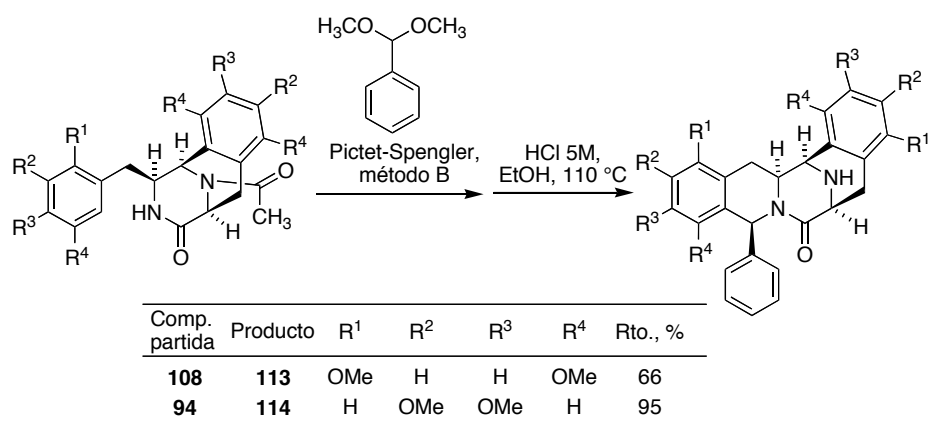
Esquema 5.32

El tratamiento del compuesto **108** utilizando el método B seguido de *N*-desacetilación dio lugar a los isómeros **111** y **112** con un rendimiento del 67% y de nuevo con una ligera diastereoselección (**111/112** = 1:2), confirmando que estas condiciones de reacción favorecen el isómero con una disposición *trans* para los hidrógenos H-9 y H-14a (esquema 5.33).



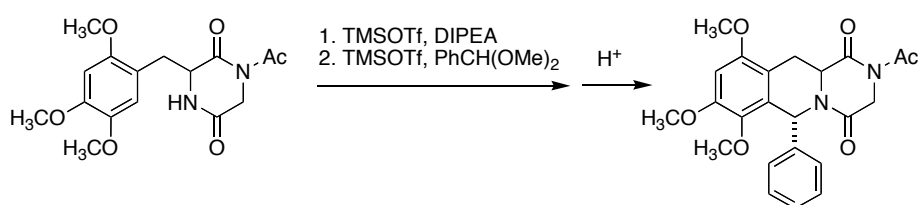
Esquema 5.33

En cambio, el empleo de acetales aromáticos condujo a resultados diferentes desde el punto de vista estereoquímico. Así, el tratamiento de los compuestos **94** y **108** con cloruro de trimetilsililo y trietilamina a temperatura ambiente seguido de la adición del dimetilacetal del benzaldehído y triflato de trimetilsililo y desprotección por hidrólisis ácida transcurrió con total diastereoselectividad y dio lugar únicamente a los compuestos **113** y **114**, con una disposición *cis* entre los hidrógenos H-9 y H-14a, que es la que existe en los productos naturales (esquema 5.34).



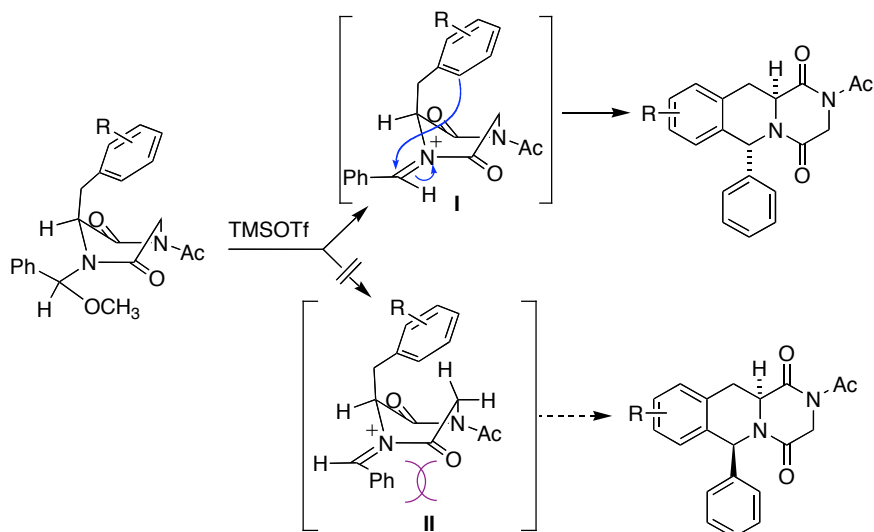
Esquema 5.34

Debe destacarse que el resultado estereoquímico de nuestras reacciones con el dimetilacetal del benzaldehído es el opuesto al encontrado previamente por otros miembros de nuestro grupo en los estudios llevados a cabo a partir de 1-acetil-3-arilmetil-2,5-piperazinadionas (esquema 5.35).^{87b,c}



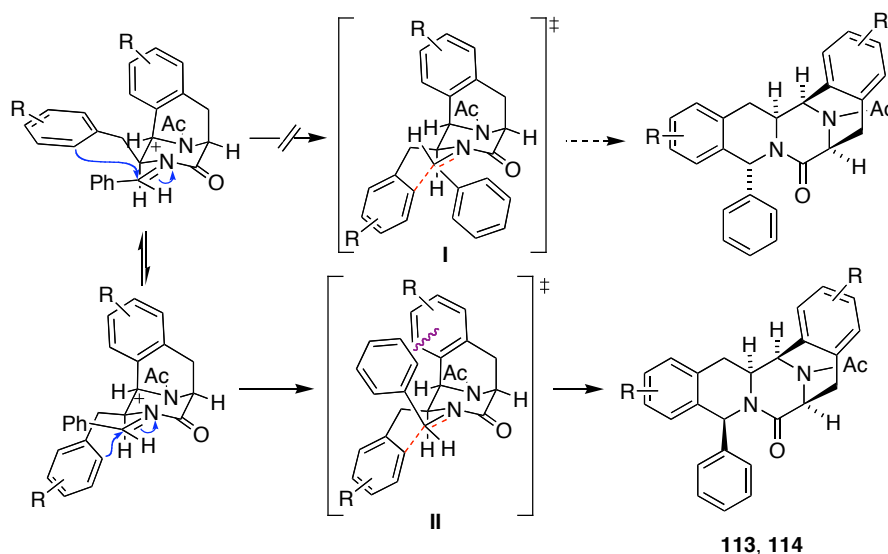
Esquema 5.35

Como ya hemos mencionado, el resultado de la reacción resumida en el esquema 5.35 se ha explicado^{87b} admitiendo que transcurre a través del *E*-aciliminio **I**, que presumiblemente es más estable que su isómero *Z* (intermedio **II**).



Esquema 5.36

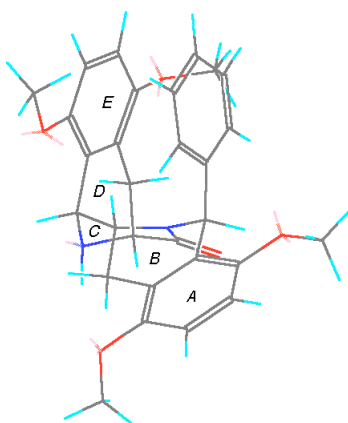
En el caso de nuestros compuestos, el anillo C está obligado a adoptar una conformación de tipo silla a causa de la presencia de los dos sustituyentes diaxiales que forman parte del anillo D. Esta disposición permite que el sustituyente arilmetileno tenga acceso a las dos caras del catión aciliminio. Sin embargo, cabe esperar que el estado de transición **II**, que conduce a los productos observados, esté estabilizado con respecto al otro posible (**I**) por una interacción de tipo apilamiento (π -stacking) entre el anillo E y el sustituyente aromático procedente del acetal (esquema 5.37).



Esquema 5.37

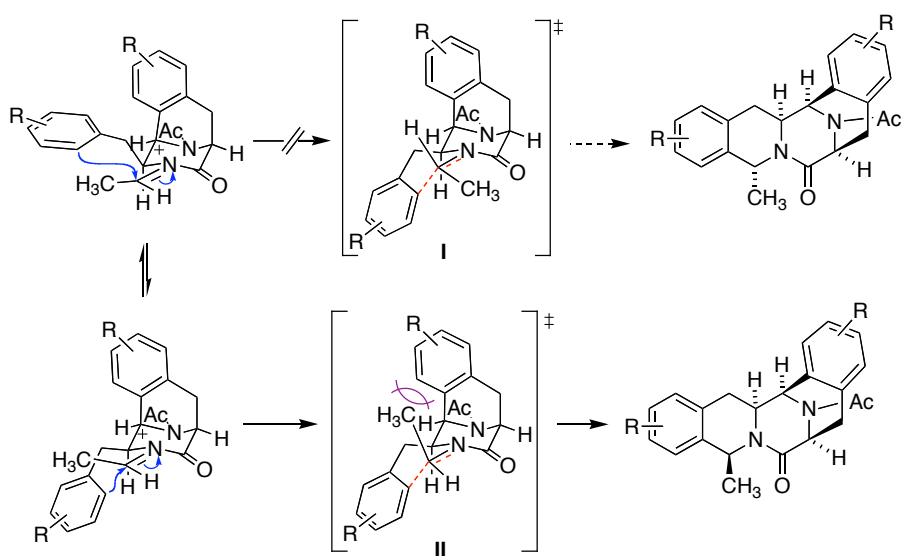
Actualmente está en curso un estudio más detallado de las energías de los estados de transición mencionados. A falta de estos datos, mencionaremos que en un estudio conformacional inicial del compuesto **114**, realizado mediante el programa MOPAC utilizando el método semiempírico AM1, la disposición *cis* entre los hidrógenos H-9 y H-14a conduce a una estabilidad superior a la que existe para la disposición *trans* a causa de las interacciones

de *stacking* previamente mencionadas, que se aprecian fácilmente en la estructura minimizada:



114

En el caso de las reacciones en las que se utiliza el dimetilacetal del acetaldehído, la interacción en el estado de transición entre el sustituyente del anillo B y el anillo aromático E pasa a ser repulsiva, lo que explica que su diastereoselectividad, aunque ligera, vaya en sentido contrario a la encontrada cuando el sustituyente introducido es aromático (esquema 5.38).



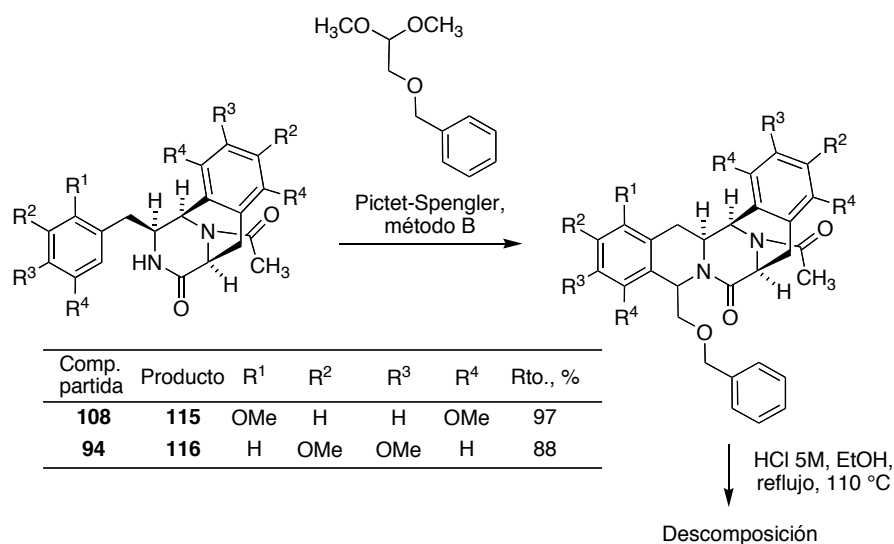
Esquema 5.38

Debido a la obtención de productos con la configuración relativa de los alcaloides naturales al utilizar un acetal que contiene un anillo aromático, se decidió llevar a cabo una última serie de reacciones a partir del dimetilacetal del benciloxiacetaldehído. Esta reacción incorporaría al anillo B una cadena de un carbono y uno de oxígeno, muy similar a la existente en muchos de los alcaloides, y a la vez cabía esperar que condujera a la estereoquímica correcta a causa de la presencia del anillo aromático, según los razonamientos anteriores. Este comportamiento, de confirmarse, supondría una gran ventaja respecto a métodos bibliográficos de creación del anillo B basados en la reacción de Pictet-Spengler, que proporcionan la configuración relativa opuesta a la de los productos naturales, como se comentó en el apartado 1.2. La reacción con el dimetilacetal del benciloxiacetaldehído se realizó en las condiciones habituales, obteniéndose los compuestos pentacíclicos **115** y **116** con buenos rendimientos (esquema 5.39). En esta ocasión los productos de la reacción no se han podido desproteger debido a la labilidad demostrada por el grupo benciloxi en diversas condiciones de *N*-desacetilación encontradas en la bibliografía, incluyendo hidrólisis ácida y básica,¹⁰⁴ reducción con borohidruro sódico¹⁰⁵ y *O*-metilación al correspondiente catión iminio seguida de hidrólisis.¹⁰⁶ Por este motivo, y debido a la presencia de rotámeros, que hacen muy complicados los espectros, no ha sido posible asignar por el momento la configuración relativa del estereocentro formado.

¹⁰⁴ Ferreira, I. C. F. R.; Queiroz, M. J. R. P.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7945.

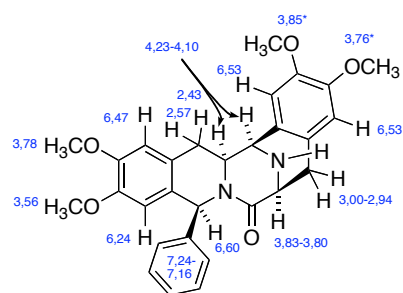
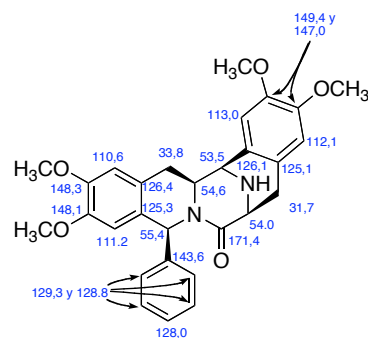
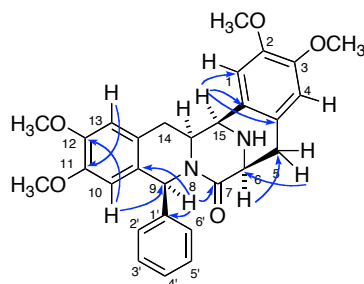
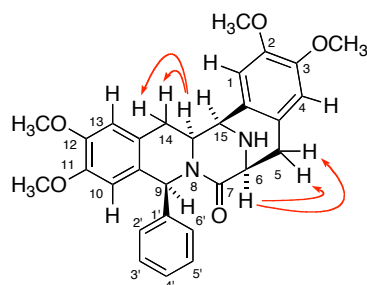
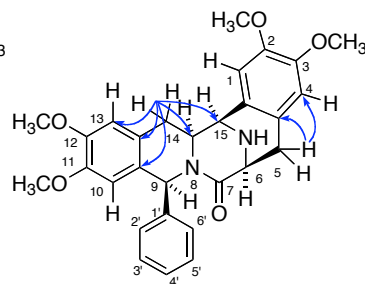
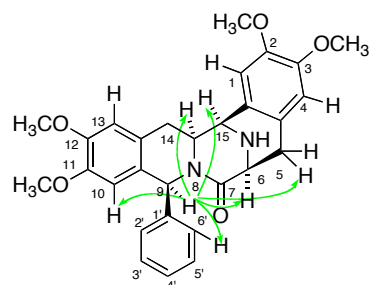
¹⁰⁵ Tadashi, K.; Etsuko, I.; Toshiharu, Y.; Shiro, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10229.

¹⁰⁶ Stephen, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1549.



Esquema 5.39

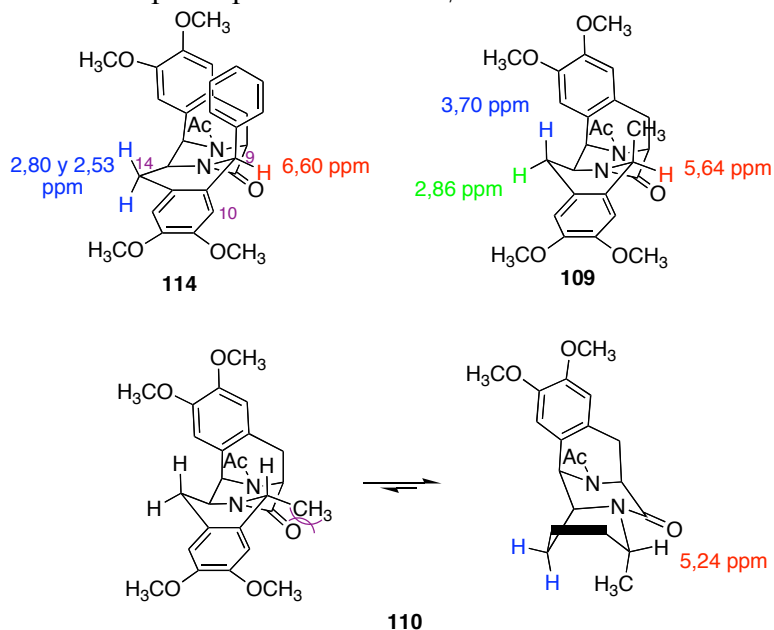
Realizaremos a continuación un breve comentario del estudio estructural llevado a cabo en los sistemas pentacíclicos. La asignación de los espectros se basó principalmente en experimentos HMBC. Como ejemplo, se representan los encontrados en el caso del compuesto **114**, en el que fueron especialmente significativas las correlaciones de los protones y los carbonos en 5, 9 y 14, que dan información sobre los sustituyentes de los dos sistemas bencénicos y los carbonos del anillo derivado de piperazina. También resultó de utilidad el experimento COSY, que confirmó la asignación de los protones H-5, H-6, H-9, H-14, H-14a y H-15, claves en la elucidación de la estructura. A continuación representamos las principales correlaciones observadas en ambos experimentos para el caso del compuesto **114**. Una vez conseguida esta asignación, fue posible estudiar la estereoquímica de la posición 9, para lo que procedimos a la irradiación del protón H-9 en un experimento NOE monodimensional. Se observaron efectos NOE con los protones H-6, H-14a y H-15, lo que confirmó definitivamente la configuración relativa propuesta.

**114** (^1H -RMN)**114** (^{13}C -RMN)**114** (HMBC)**114** (COSY)**114** (NOE)

Resulta llamativo en todos los casos el notable desapantallamiento del protón H-9, cuya señal se encuentra a $\delta \approx 5,2$ - $5,6$ ppm, lo cual indica que el enlace C₉-H es aproximadamente paralelo al enlace C₇=O, por lo cual el protón H-9 es desapantallado por dicho carbonilo. En el caso del compuesto **114**, esta señal es bencílica por lo que se observa a 6,60 ppm. En el caso del compuesto **113**, procedente del 2,5-dimetoxibenzaldehído, esta señal se observa a tan solo 5,60 ppm. Esto parece indicar que en este caso los enlaces C₉-H y C₇=O no son totalmente paralelos, probablemente para evitar la

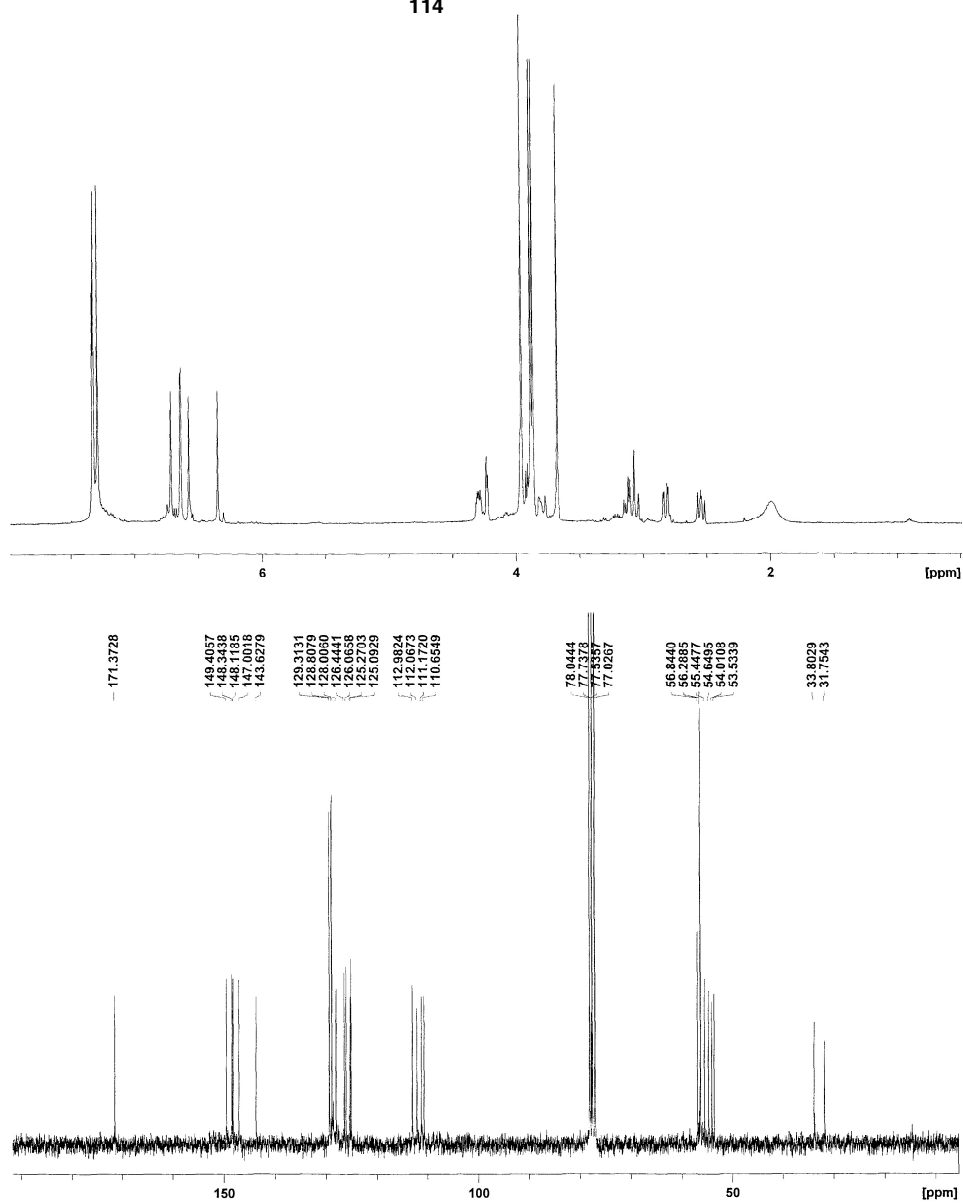
compresión estérica que en caso contrario causaría la proximidad del metoxilo en C-10.

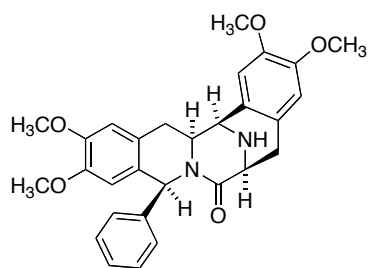
El desplazamiento químico de los protones H-14 da una idea de su proximidad a la nube aromática del anillo E, y puede utilizarse como un criterio para estudiar la conformación del anillo B. En el caso del fenil derivado **114**, ambos protones son casi equivalentes, lo que sugiere que el anillo B adopta una conformación de media silla, que permite un mayor acercamiento entre el sustituyente aromático de C-9 y el anillo E. En cambio, en el caso del metil derivado **109**, uno de los protones H-14 se observa a 3,70 ppm, probablemente por estar desapantallado a causa de la proximidad del anillo E. Esto indica una disposición pseudoaxial para dicho protón, que sólo es compatible con una conformación de bote en el anillo B. En el caso del compuesto **110**, diastereoisómero de **109**, esta conformación conduciría a una interacción repulsiva entre los sustituyentes C₉-H y C₇=O, lo que favorece la otra conformación posible de tipo bote, donde el metilo es pseudoaxial y por tanto H-9 es pseudoecuatorial y está sometido a desapantallamiento por la proximidad de C₇=O.



Se reproducen a continuación los principales espectros del compuesto **114**.

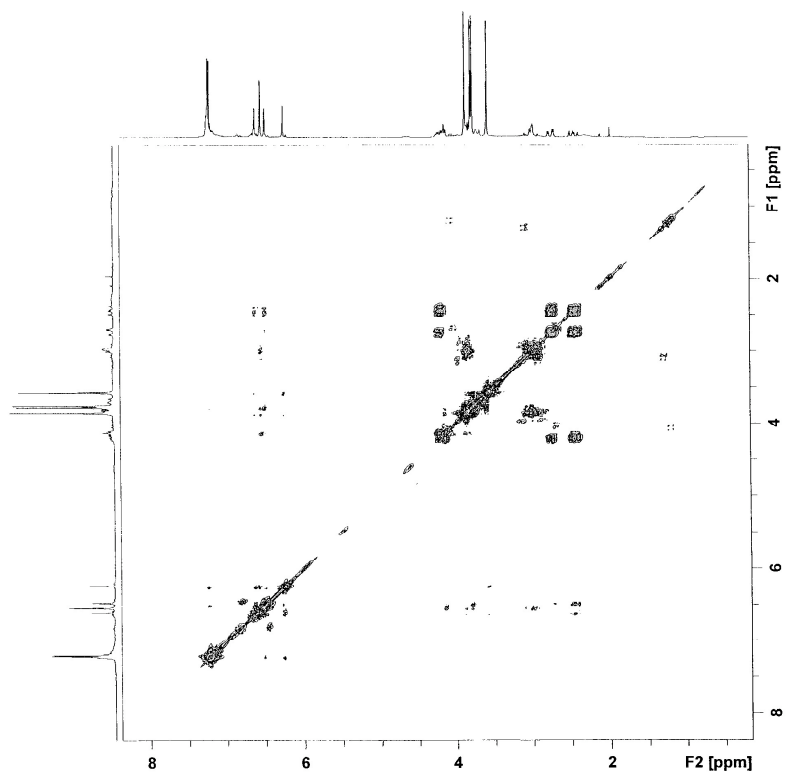
114

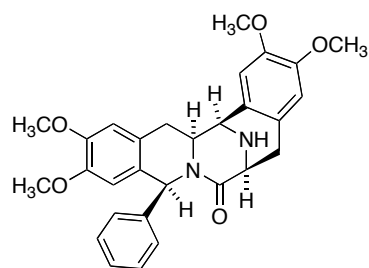




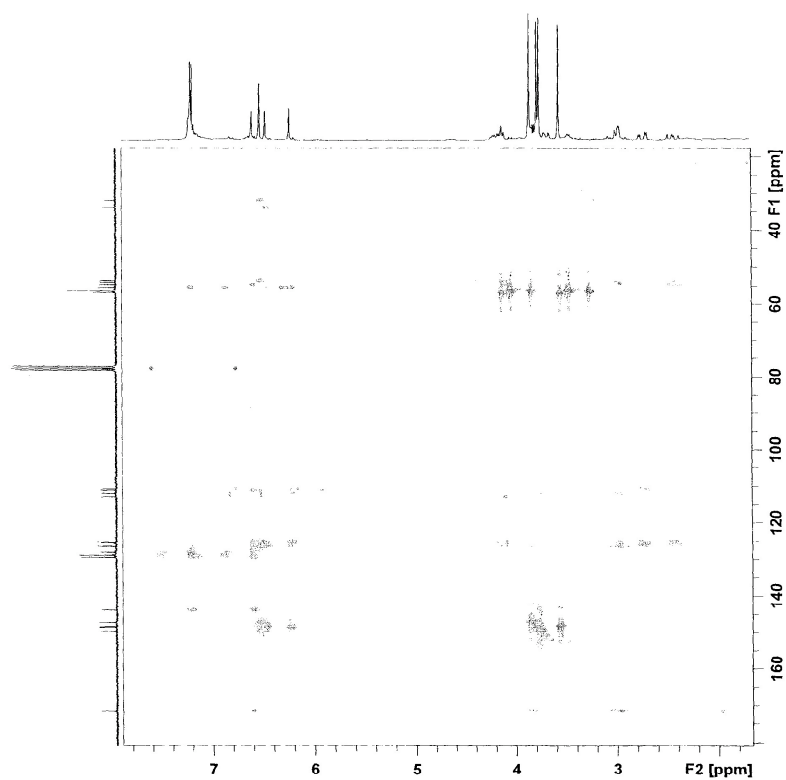
114

COSY



**114**

HMQC



5.5. INTRODUCCIÓN DE GRUPOS CIANO EN LA POSICIÓN 7 DEL ANILLO C

Como ya se ha mencionado en el capítulo 1, la mayoría de los compuestos activos de las familias de las saframycinas y ectenaiscidinas tienen grupos hidroxilo o ciano en la posición 7, que se consideran esenciales para la unión covalente al surco menor a pesar de que algunos compuestos que carecen de ellos presentan actividad citotóxica. Por ello, la etapa sintética final de la presente tesis doctoral es la transformación del grupo carbonilo $C_7=O$ en un grupo ciano, que se ha preferido al hidroxilo a causa de la mayor estabilidad que se describe en la bibliografía para los ciano derivados.

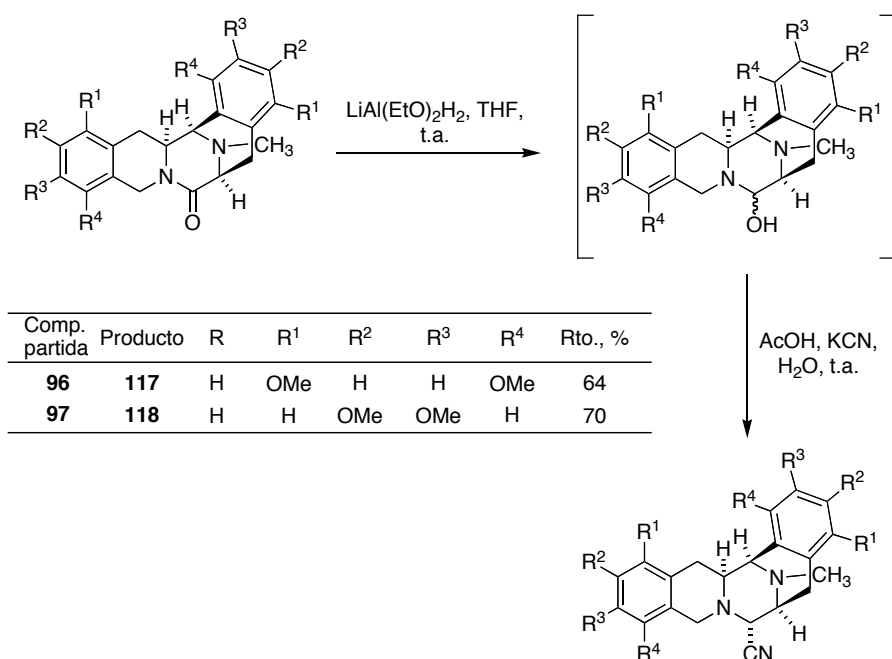
Esta transformación se ha llevado a cabo mediante una cianación reductora, reduciendo primero el carbonilo a hidroxilo por tratamiento con exceso de un derivado impedido del hidruro de litio y aluminio seguido por adición de una disolución acuosa ácida de cianuro potásico. Estas condiciones son habituales en la síntesis de los productos naturales, pero debe destacarse que existen muy pocos antecedentes de su aplicación al fragmento CDE de las saframycinas.

El tratamiento de los pentaciclos **96** y **97** con hidruro de litio y dietoxialuminio^{107,108} en condiciones bibliográficas (40 moles de reductor por mol de sustrato),¹⁰⁹ seguida de adición de una disolución de cianuro potásico en ácido acético acuoso da lugar a los compuestos esperados **117** y **118**, con buenos rendimientos (esquema 5.40).

¹⁰⁷ Este reactivo se preparó por adición de un equivalente de acetato de etilo a una solución de $LiAlH_4$ en THF a 0 °C (ver Brown, H. C.; Tsukamoto, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089).

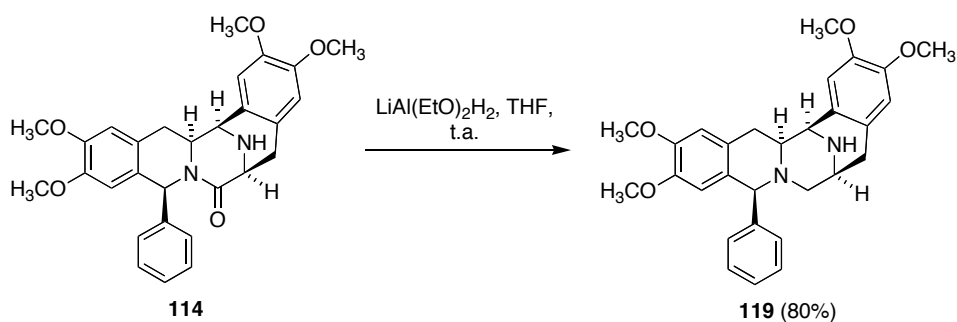
¹⁰⁸ (a) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 567. (b) Seyden-Penne, J.; "Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2ª Ed Wiley, VCH, 1997, Sección 3.2.5.

¹⁰⁹ Saito, N.; Koizumi, Y.; Tanaka, C.; Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Kubo, A. *Heterocycles* **2003**, *61*, 79.



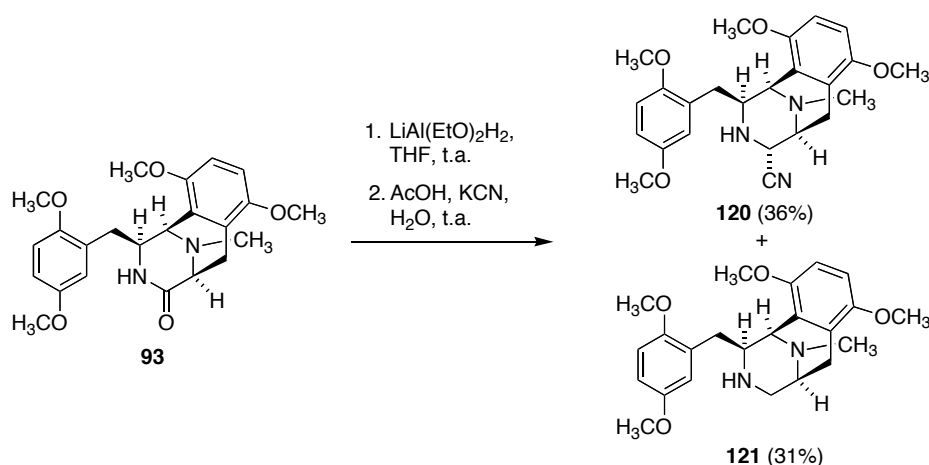
Esquema 5.40

En cambio, cuando se partió del compuesto **114**, cuyo nitrógeno de tipo amina no está metilado, se obtuvo únicamente el compuesto **119**, totalmente reducido en el anillo C (esquema 5.41). Este resultado no varió cuando se redujo el exceso de agente reductor hasta una relación 3:1 a favor del reductor, mientras que con una relación 1,5:1 se recuperó el material de partida.



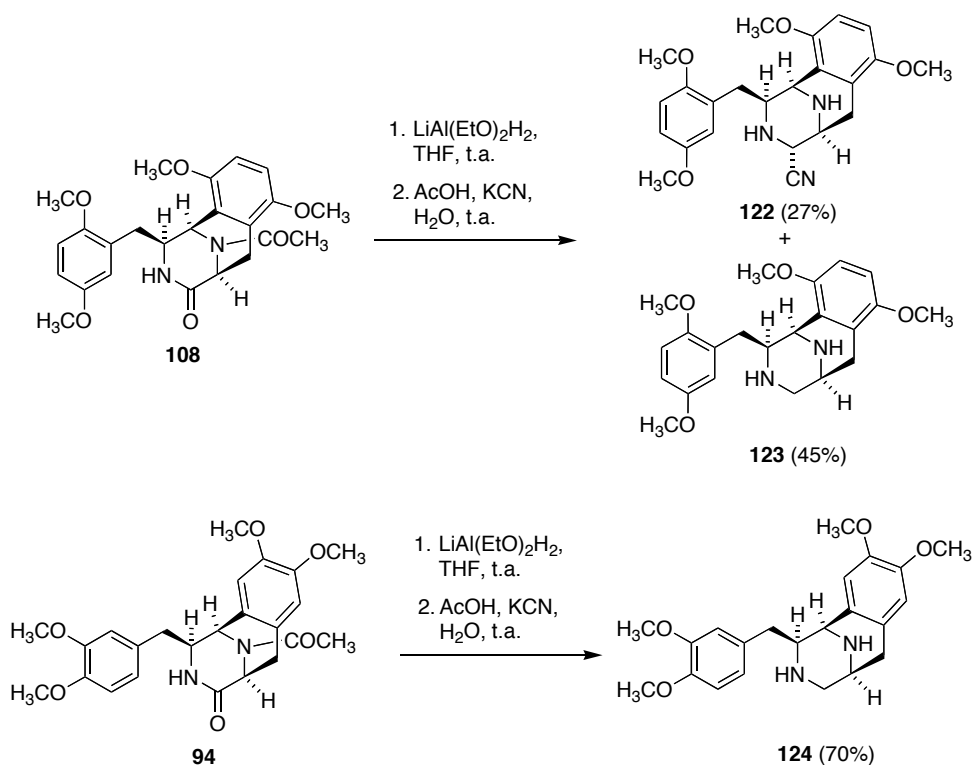
Esquema 5.41

Por otra parte, consideramos interesante la preparación de B seco análogos de las saframycinas, muy poco estudiados hasta la fecha, por cianación reductora del carbonilo lactámico de arilmetil derivados del fragmento CDE. En primer lugar, estudiamos este proceso para el caso del compuesto **93**, portador de un grupo *N*-metilo, obteniendo una mezcla del ciano derivado deseado **120**, con un 36% de rendimiento, y el compuesto totalmente reducido **121**, con un 31% de rendimiento (esquema 5.42).



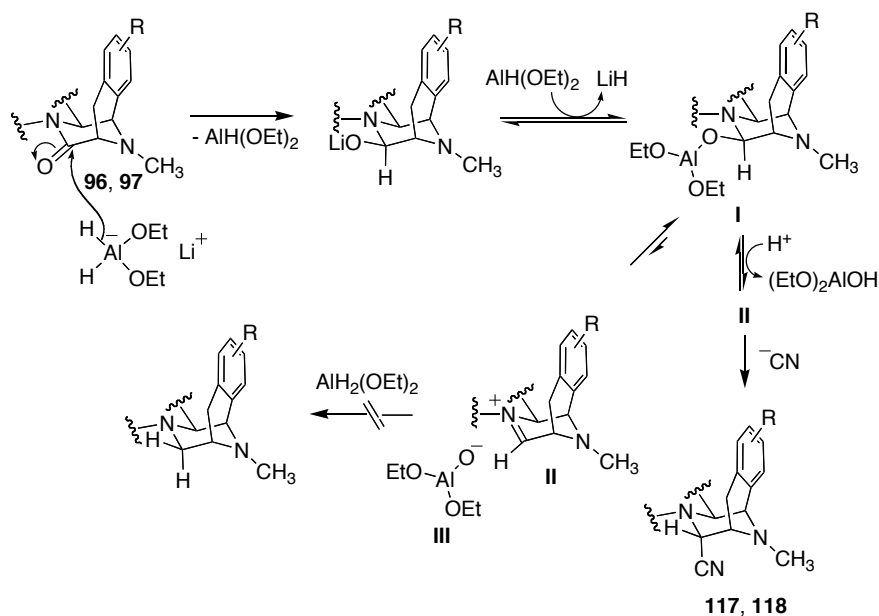
Esquema 5.42

Finalmente, ensayamos el proceso de cianación reductora en los triciclos *N*-acetilados **94** y **108**, con resultados divergentes. Mientras que el compuesto **108** proporcionó de nuevo una mezcla de un ciano derivado **122** y un compuesto completamente reducido **123**, cuando partimos de **94** obtuvimos únicamente el metilen derivado **124**. Todas estas reacciones fueron acompañadas de la pérdida del grupo *N*-acetilo (esquema 5.43).



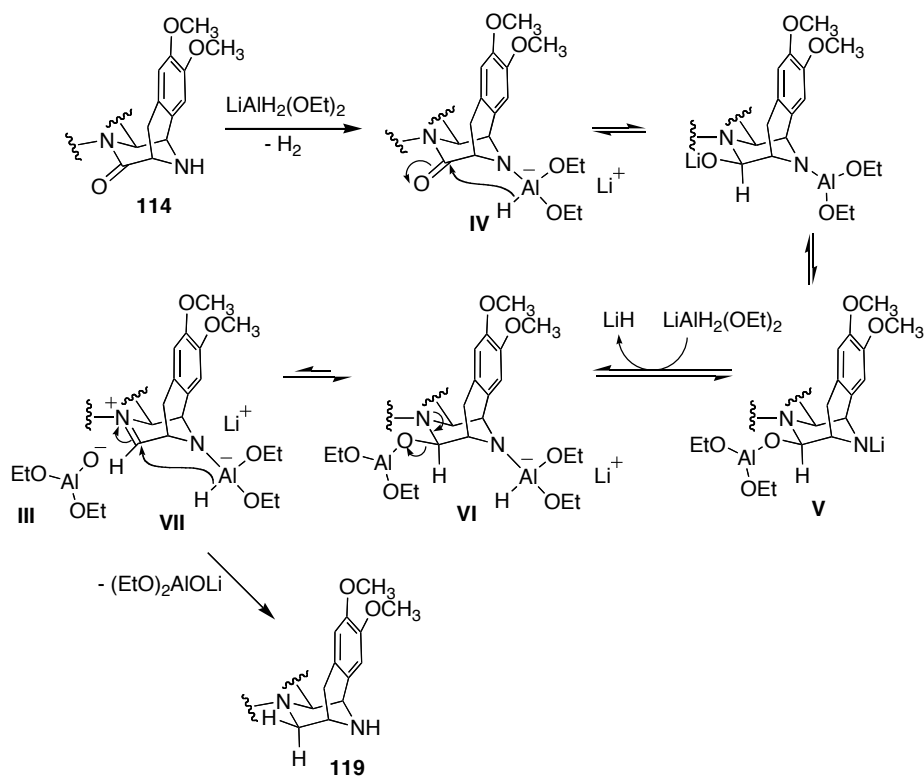
Esquema 5.43

Puede concluirse de estos resultados que la presencia en los materiales de partida de grupos NH próximos al carbonilo que se está reduciendo facilita la reducción total de éste para dar lugar a un metileno. En el caso de las reacciones a partir de sustratos pentacíclicos *N*-metilados, como los compuestos **96** y **97**, en los que no existen grupo NH libres, la transferencia de hidruro inicial seguida de intercambio de metal da lugar al intermedio **I**, que evoluciona al iminio **II** por pérdida de un anión **III**. La elevada nucleofilia de éste hace que el equilibrio sea favorable a la especie **I**. Cuando se adiciona la disolución acuosa de cianuro potásico seguida de ácido acético, se genera **II** junto con dietoxihidroxialuminio, poco nucleófilo, y el ataque final por el cianuro conduce a los productos observados **117** y **118** (esquema 5.44).



Esquema 5.44

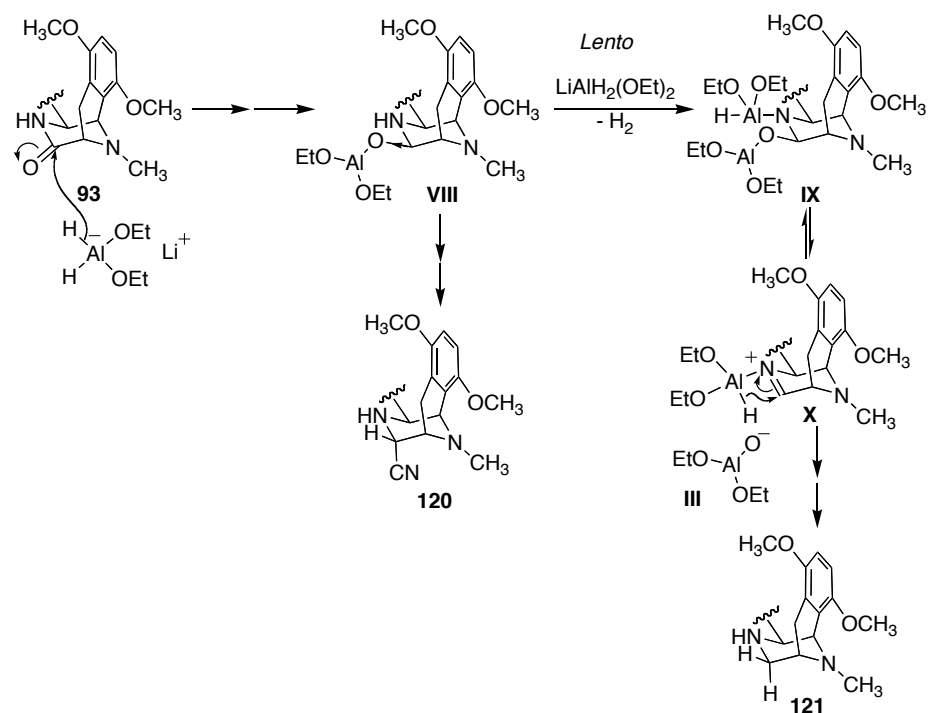
En cambio, la presencia de un grupo NH de amina hace posibles procesos intramoleculares de transferencia de hidruro. Así, cuando se parte de **114** se genera inicialmente el intermedio **IV**, que evoluciona a **VI**. Igual que en el caso anterior, **VI** se encuentra en equilibrio con el iminio **VII** y el anión **III**, pero en esta ocasión la presencia de un grupo capaz de ceder un hidruro de forma intramolecular hace que esta reacción predomine sobre el ataque por el anión dietoxialuminóxido **III**, dando lugar al producto totalmente reducido **119** (esquema 5.45).



Esquema 5.45

El papel del grupo NH en el comportamiento del compuesto **93** durante su reducción es evidente si se tiene en cuenta que una reacción relacionada con esta es la que se partió de un derivado del fragmento CDE metilado en los dos nitrógenos condujo exclusivamente al derivado cianado.¹¹⁰ En este caso, la reducción inicial conduce a la especie **VIII**, cuyo grupo NH es en esta ocasión algo menos reactivo a causa del efecto inductivo y el impedimento estérico del sustituyente dietoxialuminoxido por lo cual la formación de **IX** es lenta y no llega a completarse. Esto explica el aislamiento simultáneo de los compuestos **120** y **121** (esquema 5.46).

¹¹⁰ (a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles* **1982**, *17*, 191. (b) Kurihara, H.; Mishima, H.; Arai, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1549.



Esquema 5.46

Finalmente, en el caso del compuesto **94**, acetilado en el nitrógeno de amina y con un NH de amida libre, se explica la reducción completa del grupo carbonilo de lactama para dar **124** si se admite que el hidruro de litio y dietoxialuminio reduce inicialmente el grupo *N*-acetilo, lo cual conduce a su pérdida y deja libre el NH de amina. En el caso de **108**, la posición de los sustituyentes metoxilo del anillo E es tal que crean un impedimento estérico que hace esta reacción más lenta, lo cual permite que tenga lugar la cianación reductora de la lactama previamente a la desacetilación.

6.- Actividad biológica

Los estudios de actividad citotóxica se llevaron a cabo en la empresa PharmaMar, bajo la dirección del Dr. Andrés Francesch. Se ensayaron 10 concentraciones de cada compuesto, desde 10 mg/mL hasta 0,026 mg/mL. Cuando en el resultado del ensayo aparece n.d. significa que a la concentración mayor (10 mg/mL) no se ha determinado la GI_{50} o que los valores TGI o DL_{50} no han podido obtenerse de las curvas de actividad. Se utilizaron tres tipos de células tumorales que se adquirieron de la firma American Type Culture Collection (ATCC):

- A-549, carcinoma de pulmón humano- ATCC # CCL-185.
- HT-29, adenocarcinoma colorrectal humano- ATCC # HTB-38.
- MDA-MB 231, adenocarcinoma de mama humano- ATCC # HTB-26.

Las curvas dosis-respuesta se calcularon utilizando los siguientes algoritmos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos:¹¹¹

Tz= número de células control a tiempo t_0

C= número de células control a tiempo t

T= número de células tratadas a tiempo t

Si se cumple $T_z \leq T \leq C$, tenemos el valor de inhibición de crecimiento (GI, “Growth inhibition”): $GI : 100 * ([T - T_z] / [C - T_z])$; si $T < T_z$, tenemos la muerte celular neta (“Net cell killing”): “Net cell killing” : $100 * ([T - T_z] / T_z)$.

Después de generar la curva, se calcularon los siguientes valores por interpolación:

- GI_{50} (“Growth Inhibition”): Concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento .
- TGI (“Total Growth Inhibition”): Concentración que produce la inhibición total del crecimiento.
- LC_{50} (“Lethal concentration”, “net cell killing”): Concentración que produce el 50% de la mortalidad celular.

En las tablas 6.1 a 6.3 se reflejan los valores obtenidos y se comparan con los de trabectedina (ET-743) en los mismos ensayos. Puede observarse que las actividades son en general bajas, aunque en algunos casos resultan comparables a la de la saframicina A, que presenta un valor de GI_{50} de $5,6 \times 10^{-6}$ M.¹¹² Estas bajas actividades hacen difícil establecer relaciones estructura-actividad, pero no obstante pueden obtenerse algunas conclusiones:

¹¹¹ Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91.

¹¹² Kishi, K.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikaami, Y., Arai, T. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 847.

1.- Como se observa en la tabla 6.1, algunos arilmetilen derivados del fragmento CDE (compuestos **71**, **75b** y **76**) presentan actividad citotóxica, que desaparece al reducir el grupo arilmetileno. Esta observación carece de precedentes y probablemente no implica un proceso de alquilación del surco menor del ADN, puesto que los compuestos mencionados carecen de grupo saliente en su posición C-4. Es interesante destacar que estos compuestos pueden considerarse seco análogos de la cribrostatina, cuyo mecanismo de acción antitumoral todavía no se conoce:

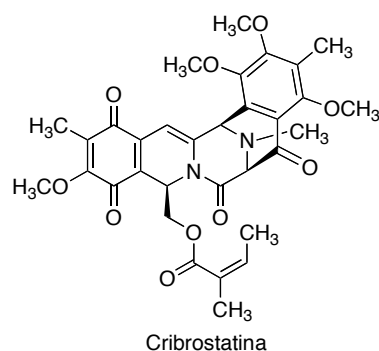
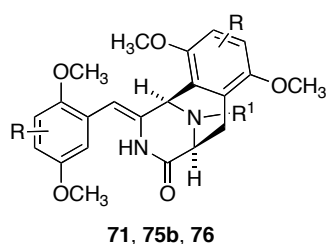
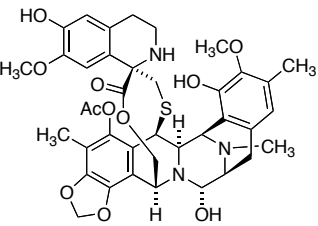
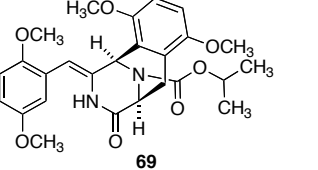
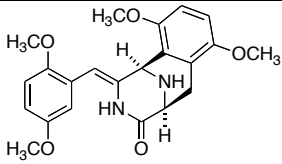
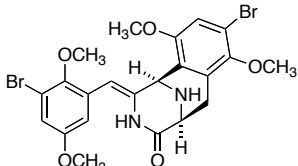
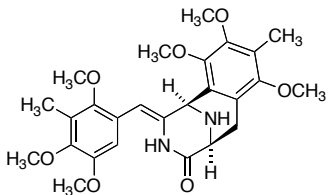
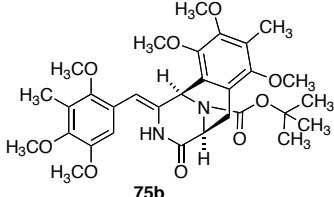
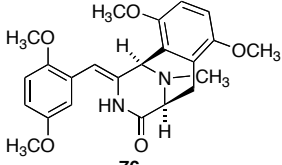
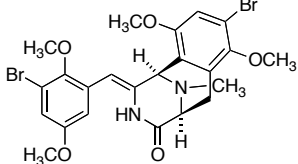
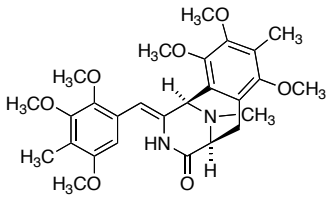


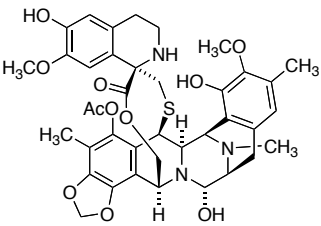
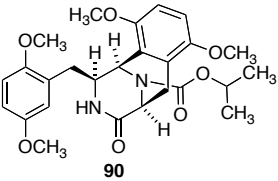
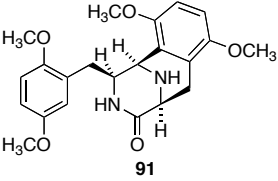
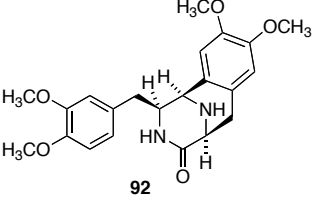
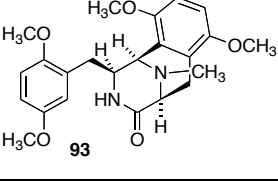
Tabla 6.1. Citotoxicidad *in vitro* de arilmetilen derivados del fragmento CDE (molar)

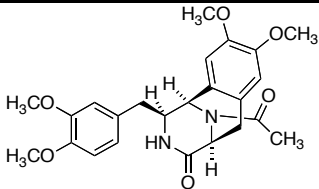
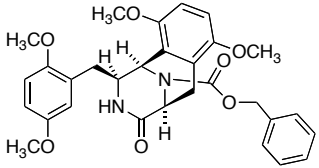
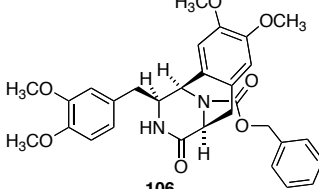
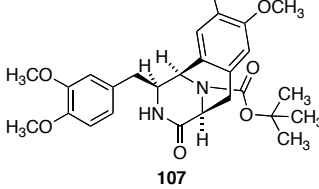
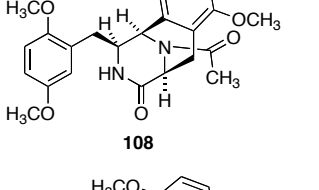
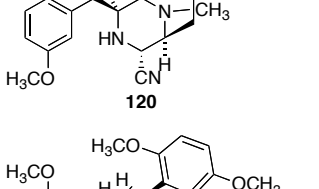
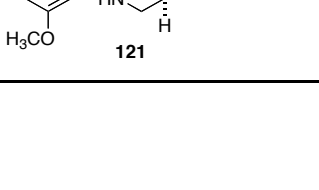
Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
Ecteinasidina			
	GI ₅₀ < 3,41.10 ⁻⁹ TGI: 8,93.10 ⁻⁹ LC ₅₀ : 8,71.10 ⁻⁹	GI ₅₀ : 2,10.10 ⁻⁸ TGI: 2,23.10 ⁻⁸ LC ₅₀ : 2,36.10 ⁻⁸	GI ₅₀ : 9,32.10 ⁻⁹ TGI: 1,04.10 ⁻⁸ LC ₅₀ > 1,31.10 ⁻⁵
	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
 71	$GI_{50}: 5,30.10^{-6}$ $TGI > 2,52.10^{-5}$ $LC_{50} > 2,52.10^{-5}$	$GI_{50}: 1,06.10^{-5}$ $TGI > 2,52.10^{-5}$ $LC_{50} > 2,52.10^{-5}$	$GI_{50}: 5,04.10^{-6}$ $TGI: 7,82.10^{-6}$ $LC_{50}: 1,59.10^{-5}$
 72	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.
 75a	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.
 75b	$GI_{50}: 1,27.10^{-5}$ $TGI > 1,71.10^{-5}$ $LC_{50} > 1,71.10^{-5}$	$GI_{50}: 1,06.10^{-5}$ $TGI > 1,71.10^{-5}$ $LC_{50} > 1,71.10^{-5}$	$GI_{50}: 9,24.10^{-6}$ $TGI > 1,71.10^{-5}$ $LC_{50} > 1,71.10^{-5}$
 76	$GI_{50}: 1,73.10^{-6}$ $TGI > 2,44.10^{-5}$ $LC_{50} > 2,44.10^{-5}$	$GI_{50}: 6,09.10^{-6}$ $TGI: 1,22.10^{-5}$ $LC_{50} > 2,44.10^{-5}$	$GI_{50}: 1,68.10^{-6}$ $TGI: 2,44.10^{-6}$ $LC_{50}: 6,58.10^{-6}$
 77	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.
 78	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.	GI_{50} n.d. TGI n.d. LC_{50} n.d.

2.- Los arilmetil derivados del fragmento CDE sólo muestran actividad, aunque débil, si presentan un grupo ciano en la posición C-4, como sucede en el compuesto **120** (tabla 6.2).

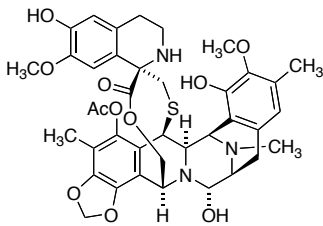
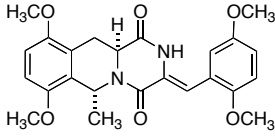
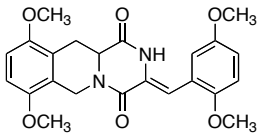
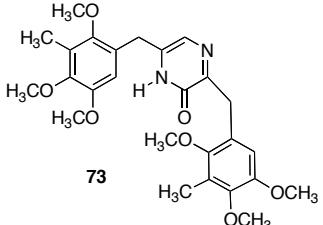
Tabla 6.2. Citotoxicidad *in vitro* de arilmetil derivados del fragmento CDE (molar)

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
Ecteinasclidina			
	GI ₅₀ < 3,41.10 ⁻⁹ TGI: 8,93.10 ⁻⁹ LC ₅₀ : 8,71.10 ⁻⁹	GI ₅₀ : 2,10.10 ⁻⁸ TGI: 2,23.10 ⁻⁸ LC ₅₀ : 2,36.10 ⁻⁸	GI ₅₀ : 9,32.10 ⁻⁹ TGI: 1,04.10 ⁻⁸ LC ₅₀ > 1,31.10 ⁻⁵
 90	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 91	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 92	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 93	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
 <p>94</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 <p>105</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 <p>106</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 <p>107</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 <p>108</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 <p>120</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ : 1,42.10 ⁻⁵ TGI > 2,36.10 ⁻⁵ LC ₅₀ > 2,36.10 ⁻⁵
 <p>121</p>	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

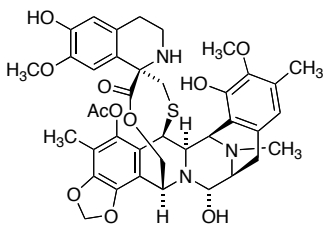
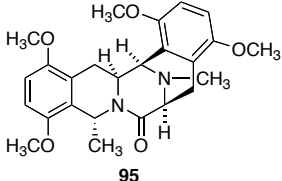
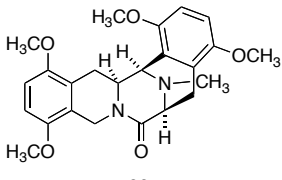
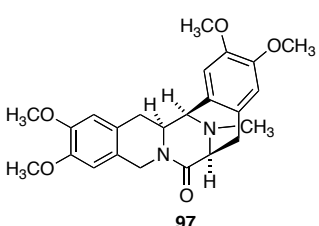
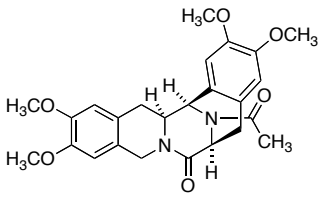
3.- Aunque el número de compuestos sintetizados no permite establecer una conclusión fiable, los arilmetilen derivados del fragmento ABC parecen carecer de actividad. El compuesto relacionado **73** es también inactivo.

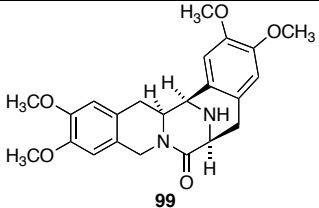
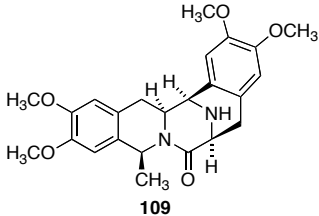
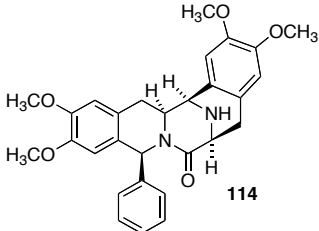
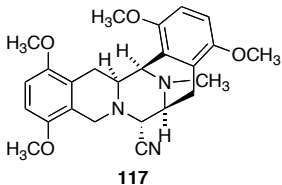
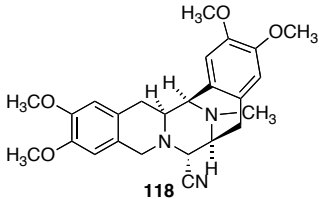
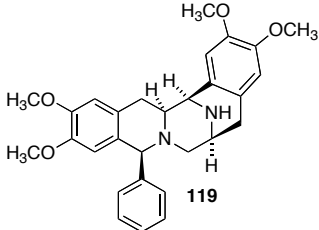
Tabla 6.3. Citotoxicidad *in vitro* de arilmetilen derivados del fragmento ABC y compuestos relacionados (molar)

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
Ecteinasidina			
	GI ₅₀ < 3,41.10 ⁻⁹ TGI: 8,93.10 ⁻⁹ LC ₅₀ : 8,71.10 ⁻⁹	GI ₅₀ : 2,10.10 ⁻⁸ TGI: 2,23.10 ⁻⁸ LC ₅₀ : 2,36.10 ⁻⁸	GI ₅₀ : 9,32.10 ⁻⁹ TGI: 1,04.10 ⁻⁸ LC ₅₀ > 1,31.10 ⁻⁵
 87	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 103	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 73	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

4.- Los compuestos pentacíclicos que contienen el esqueleto completo de las saframincinas no han mostrado actividad, salvo en el caso del ciano derivado **118**, que presenta una ligera citotoxicidad específica hacia el cáncer de mama (tabla 6.4).

Tabla 6.4. Citotoxicidad *in vitro* de compuestos pentacíclicos (molar)

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
Ecteinasidina			
	GI ₅₀ < 3,41.10 ⁻⁹ TGI: 8,93.10 ⁻⁹ LC ₅₀ : 8,71.10 ⁻⁹	GI ₅₀ : 2,10.10 ⁻⁸ TGI: 2,23.10 ⁻⁸ LC ₅₀ : 2,36.10 ⁻⁸	GI ₅₀ : 9,32.10 ⁻⁹ TGI: 1,04.10 ⁻⁸ LC ₅₀ > 1,31.10 ⁻⁵
 95	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 96	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 97	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 98	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

Compuesto	Mama MDA-MB-231	Pulmón NSCLC A-543	Colon HT-29
 99	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 109	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 114	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 117	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 118	GI ₅₀ : 1,35.10 ⁻⁵ TGI > 2,30.10 ⁻⁵ LC ₅₀ > 2,30.10 ⁻⁵	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.
 119	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.	GI ₅₀ n.d. TGI n.d. LC ₅₀ n.d.

7. Parte experimental

INFORMACIÓN GENERAL

Los **puntos de fusión** se han determinado en un microscopio de platina calentadora tipo Kofler de la empresa Reichert, modelo 723, y figuran sin corregir.

Los **análisis elementales cuantitativos** por combustión de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un analizador elemental Leco CHNS 932.

Los espectros de absorción en el **infrarrojo** se han registrado empleando un espectrofotómetro de transformada de Fourier modelo Perkin Elmer Paragon

1000. Las muestras se prepararon en forma de comprimidos (bromuro potásico), o bien en forma de película, preparada por evaporación de unas gotas de una disolución de la muestra sobre una ventana de cloruro sódico.

La **espectrometría de resonancia magnética nuclear** se ha realizado en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense y se han utilizado: a) para los espectros de rutina, un instrumento Bruker AC-250 (posteriormente Bruker AM-250), que opera a 250 MHz para ^1H -RMN y 63 MHz para ^{13}C -RMN; b) para los estudios estereoquímicos mediante experimentos NOE de irradiación múltiple, un instrumento Bruker Advance 300 DPX (sonda QNP y BBI). Algunos experimentos han sido realizados en equipos Bruker a 200 MHz y 500 MHz.

La **espectrometría de masas** se ha realizado en el Servicio de Espectroscopía de la Universidad Complutense, realizando la ionización por impacto electrónico (EI) o mediante la técnica de electrospray (ESI).

Las medidas de **polarimetría** se han realizado con un polarímetro Perkin-Elmer 240, conectado a un baño termostatzado a 25 °C, utilizando una lámpara de sodio a una longitud de onda de 578 nm. Se empleó una cubeta de 1 ml de volumen y 10 cm de longitud. Las concentraciones (c) se han expresado en g/100 ml.

Las **hidrogenaciones catalíticas** a presión se han llevado a cabo en una bomba Parr 3920.

Las **reacciones asistidas por microondas** se han llevado a cabo en un horno doméstico Moulinex Ultimys, a una potencia de 600 W o en un equipo de microondas focalizadas CEM Discover.

Para el seguimiento de las reacciones por **cromatografía en capa fina** se emplearon placas Scharlau Cf 530 o Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV₂₅₄, con indicador fluorescente, utilizando para visualizar las manchas una lampara Camag UV-II (254 y 366 nm).

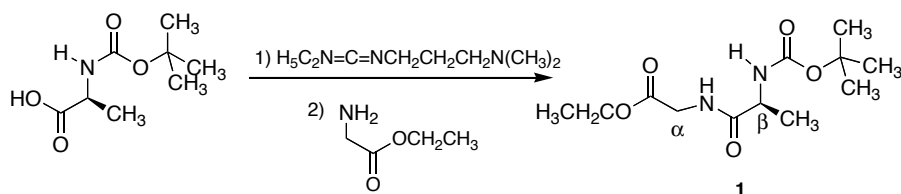
Las separaciones **por cromatografía líquida** preparativa se llevaron a cabo en columnas de gel de sílice SDS 60 ACC o Scharlau Ge 048.

Todos los **reactivos** empleados son de procedencia comercial (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich) y en su mayoría se han empleado sin purificar. Los disolventes se han purificado y secado por los procedimientos habituales. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

Procedimiento general de síntesis de dipéptidos

Una solución del éster del aminoácido comercial en forma de clorhidrato (30 mmoles) en una solución acuosa de K_2CO_3 al 20% en peso (45 mL) se extrae con éter etílico o acetato de etilo (5 x 50 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad, obteniéndose el aminoácido en forma de aceite. Sobre el aminoácido en forma de base libre se añade una solución del segundo aminoácido N-BOC protegido (1 eq) y clorhidrato de EDC (1 eq) CH_2Cl_2 seco (60 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 h. en atmósfera de argón. La solución se lava con una solución de HCl 1 M (20 mL) y con una solución de $NaHCO_3$ 1M (20 mL). Ambas fases acuosas se extraen con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a sequedad, obteniéndose los dipéptidos deseados, en forma de aceites incoloros, que lentamente solidifican a temperatura ambiente y se utilizan para la siguiente reacción sin necesidad de purificación.

El compuesto **8**, cuya preparación requiere una etapa de alquilación reductora, se obtuvo según se describe en la bibliografía.⁶³

***N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-L-alanilglicinato de etilo (1)**

Partiendo de 6.915g (36.54 mmoles) de BOC-L-alanina, 7.000 g (36.54 mmoles) de clorhidrato de EDC, 3.764 g (36.54 mmoles) de glicinato de etilo en forma de base libre en diclorometano seco (100 ml) se obtienen 9.724 g (97%) del dipéptido **1** como un aceite incoloro que termina cristalizando en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.2$ ($c = 0.45$ en Cl_3CH).

IR (KBr) ν : 3326.7 (NH), 1747.6 (banda ancha, CO_2Et y CO-BOC), 1667.8 ($\text{CO}\beta$) cm^{-1} .

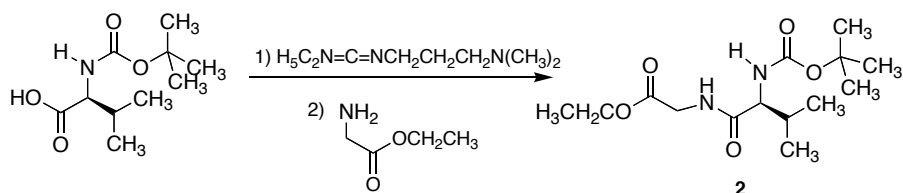
^1H -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 6.62 (sa, 1H, NH), 4.95 (sa, 1H, NH), 4.21-4.17 (m, 3H, OCH_2CH_3 y $\text{H}\beta$), 4.00 (d, 2H, $J = 4.1$ Hz, $\text{H}\alpha$), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.36 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{C}\beta\text{CH}_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173.3 (COOEt), 169.9 ($\text{CO}\beta$), 155.6 (COBOC); 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 (OCH_2CH_3), 41.3 ($\text{C}\alpha$), 50.0 ($\text{C}\beta$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.6 ($\text{C}\beta\text{CH}_3$), 14.2 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C 52.54, H 8.08, N 10.21.

Encontrado: C 51.93, H 8.39, N 9.80.

***N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-L-valilglicinato de etilo (2)**

Partiendo de 6.340 g (30 mmoles) de BOC-L-Valina, 5.571 g (30 mmoles) de clorhidrato de EDC, 3.100 g (30 mmoles) de glicinato de etilo en forma de base libre en diclorometano seco (50 ml) se obtienen 9.100 g (100 %) del dipéptido **2** como un aceite incoloro que termina cristalizando en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.7$ ($c = 0.7$ en Cl_3CH).

IR (KBr) ν : 3328.4 (NH), 1755.2 (banda ancha COOEt y COBOC), 1658.1 (CO_β) cm^{-1} .

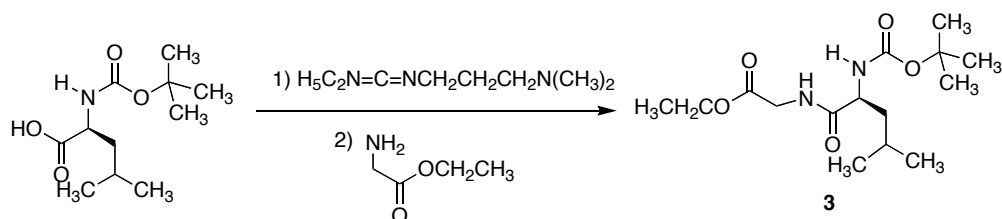
^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.46 (sa, 1H, NH_α), 5.05 (da, 1H, NH_β), 4.21 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.04 (sa, 2H, H_α), 3.98 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, H_β), 2.19 (c, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 0.97 y 0.92 (2 x d, 2 x 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172.1 (COOEt), 169.8 (CO_β), 156.0 (COBOC), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (OCH_2CH_3), 59.8 (C_β), 41.3 (C_α); 31.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.2 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C 55.61, H 8.67, N 9.26.

Encontrado: C 55.36, H 8.55, N 9.16.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-leucilglicinato de etilo (3).**

A partir del glicinato de etilo (1.278 g, 12.4 mmoles), BOC-L-leucina (2.868 g, 12.4 mmoles) y clorhidrato de EDC (2.377 g, 12.4 mmoles) se obtiene un rendimiento de 4.060 g (100 %) del compuesto **3**.

$[\alpha]_D^{26} = -24.19$ ($c = 1.68$, CH_2Cl_2).

IR (NaCl)v: 3305, 1747, 1698, 1660, 1169 cm^{-1} .

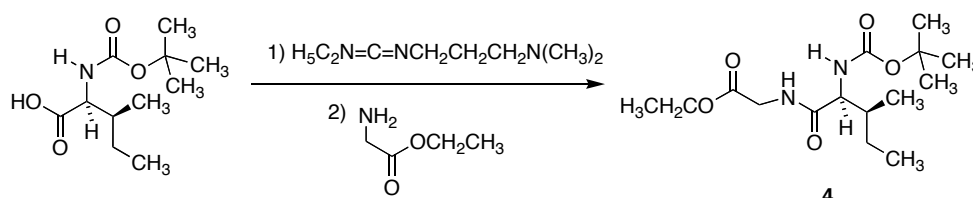
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,64 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, NH_{Gly}), 4,88 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, NH_{Leu}), 4,21 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4,25-4,11 (m, 1H, CH^{iBu}), 4,03 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, NCH_2CO), 1,76-1,64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}^{\text{iBu}}$), 1,56-1,48 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1,00-0,92 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 173.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 170.1 (CO amida); 156.1 (CO carbamato), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56.3 (CH^{iBu}), 41.6 (NCH_2CO), 31.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.3 y 22.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.5 (OCH_2CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C 56.94, H 8.92, N 8.85.

Encontrado: C 57.10, H 8.94, N 8.99.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-isoleucilglicinato de etilo (4).**

A partir del glicinato de etilo (3.276 g, 31.8 mmoles), BOC-L-isoleucina (4.434 g, 31.8 mmoles), y clorhidrato de EDC (6.096 g, 31.8 mmoles) se obtiene un rendimiento de 10.293 g (100 %) del compuesto **4**, en forma de una mezcla de rotámeros.

$[\alpha]_D^{26} = -4.15$ ($c = 1.06$, CH_2Cl_2).

IR (NaCl)v: 3313, 1745, 1702, 1664, 1171 cm^{-1} .

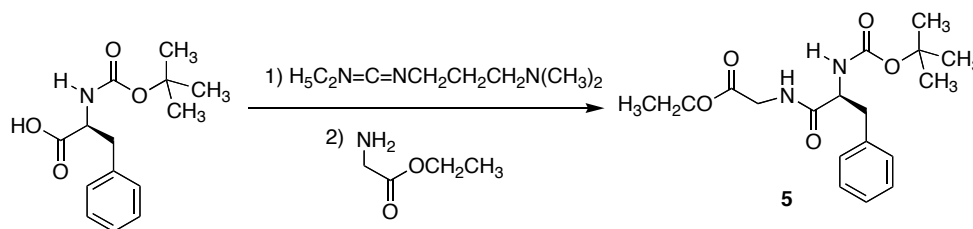
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.10 (sa, 1H, NH_{Gly}), 5.30-5.10 (m, 1H, NH_{Leu}), 4.22 (c, 2H, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 4.55-4.40 y 3.75-3.20 (2 m, 1H, $\text{CH}_{\text{sec-Bu}}$), 4.07-4.02 (m, 2H, NCH_2CO), 1.96-1.82 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.20-1.13 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.10-0.95 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 172.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 170.1 (CO amida), 156.2 (CO carbamato), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 59.4 ($\text{CH}_{\text{sec-Bu}}$), 41.7 (NCH_2CO), 37.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.3 y 25.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 15.9, 14.51, 12.3 y 11.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C 56.94, H 8.92, N 8.85.

Encontrado: C 56.60, H 8.82, N 9.11.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-fenilalanilglicinato de etilo (5)**

A partir del glicinato de etilo (3.441 g, 33.4 mmoles), BOC-L-fenilalanina (8.861 g, 33.4 mmoles), clorhidrato de EDC (6.403 g, 33.4 mmoles) se obtiene un rendimiento de 11.910 g (100 %) del compuesto **5**.

$[\alpha]_D^{26} = +2.72$ ($c = 1.08$, CH_2Cl_2).

IR (NaCl)v: 3314, 1748, 1702, 1666, 1170 cm^{-1} .

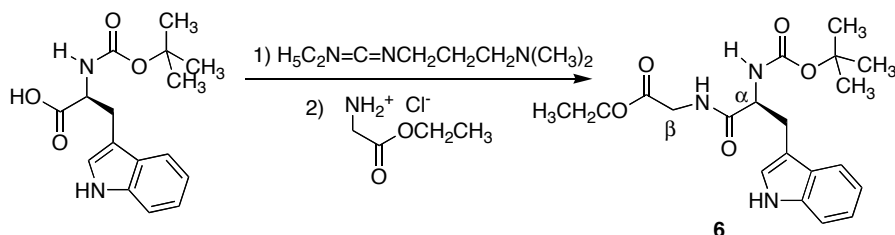
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.22 (m, 5H, Ar-H), 6.45 (sa, 1H, NH_{Gly}), 5.04 (sa, 1H, NH_{Phe}), 4.52-4.37 (m, 1H, CH-Bn), 4.22 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.06 (dd, 1H, $J = 18.5$ y 5.4 Hz, CH_2Ph), 3.94 (dd, 1H, $J = 18.5$ y 5.4 Hz, CH_2Ph), 3.20-3.00 (m, 2H, NCH_2CO), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 171.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 169.9 (CO amida), 155.1 (CO carbamato), 136.9 (C-1'), 129.7 y 129.1 (C-2',3',5',6'), 127.4 (C-4'), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.9 (OCH_2CH_3), 55.8 ($\text{CH-CH}_2\text{Ph}$), 41.7 (NCH_2CO), 38.8 (CH_2Ph), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.5 (OCH_2CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C 61.70, H 7.48, N 7.99.

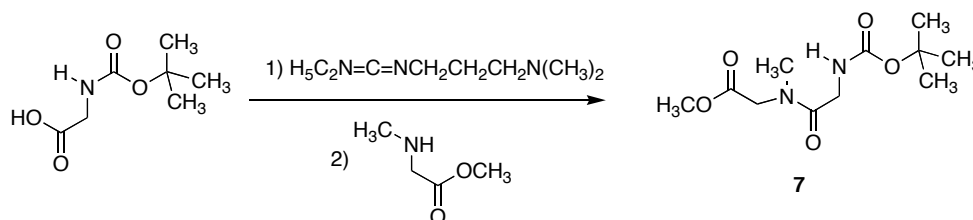
Encontrado: C 61.65, H 7.44, N 8.25.

***N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-L-triptofanilglicinato de etilo (6)**

A partir de 1.155 g de glicinato de etilo (11.21 mmoles), 3.413 g de BOC-L-triptófano (11.21 mmoles) y 2.15 g de clorhidrato de EDC (11.21 mmoles) se obtiene un rendimiento de 4.36 g (100 %) del compuesto **6**.

^1H -RMN (CHCl_3 , 250 MHz) δ : 8.29 (sa, 1H, NH_{indol}), 7.66 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-2), 7.38 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-7'), 7.25 -7.12 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 6.40 (sa, 1H, NH_{gly}), 5.20 (sa, 1H, NH_{trp}), 4.58-4.50 (m, 1H, $\text{H}\alpha$), 4.17 (c, 2H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3), 4.00-3.91 (m, 2H, $\text{H}\beta$), 3.39-3.19 (m, 2H, $\text{C}\beta\text{-CH}_2$), 1.44 (s, 9H, $J = 7.0$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.29 (t, 3H, $J = 7.15$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CHCl_3 , 63 MHz) δ : 172.6 (COOEt), 169.9 ($\text{CO}\alpha$), 156.0 (COBOC), 136.6 (C-7a'), 127.9 (C-3a'), 123.9 (C-2'), 122.4 (C-5'), 119.4 y 119.1 (C-4' y C-6'), 111.7 (C-7'), 110.6 (C-3'), 81.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.9 (OCH_2CH_3), 55.5 ($\text{C}\alpha$), 41.8 ($\text{C}\beta$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $\text{C}\beta\text{-CH}_2$), 14.5 (OCH_2CH_3) ppm.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)glicilsarcosinato de metilo (7).**

A partir del sarcosinato de metilo (3.322 g, 28.4 mmoles), BOC-Glicina (4.975 g, 28.4 mmoles) y clorhidrato de EDC (5,444 g, 28.4 mmoles) se obtiene un rendimiento de 8.094 g (93 %) del compuesto **7**, en forma de una mezcla de rotámeros.

IR (NaCl)v: 3350, 1747, 1714, 1661, 1168 cm^{-1} .

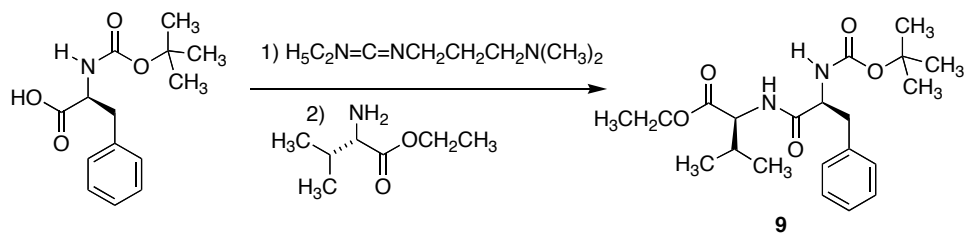
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.46 (sa, 1H, NH), 4.15 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_3$), 4.05-4.00 y 3.89-3.85 (2 m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3.78 y 3.74 (2 s, 3H, CO_2CH_3), 3.04 y 3.01 (2 s, 3H, N- CH_3), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 169.9 (CO_2CH_3), 169.7 (CO amida), 155.3 (CO carbamato), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (CO_2CH_3), 49.9 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 42.6 (CH_2NBOC), 35.7 (N- CH_3), 28.7 y 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 50.76, H 7.74, N 10.76.

Encontrado: C 50.87, H 7.61, N 10.43.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-fenilalanil-L-valinato de etilo (9).**

A partir de L-valinato de etilo (1.550 g, 10.7 mmoles), se obtuvo un rendimiento de 3.813 g (91 %) de **9**.

$[\alpha]_D^{25} = -61.8$ ($c = 0.165$, CHCl_3).

IR (KBr)v: 3300, 3122, 1742, 1683, 1652, 1174 cm^{-1} .

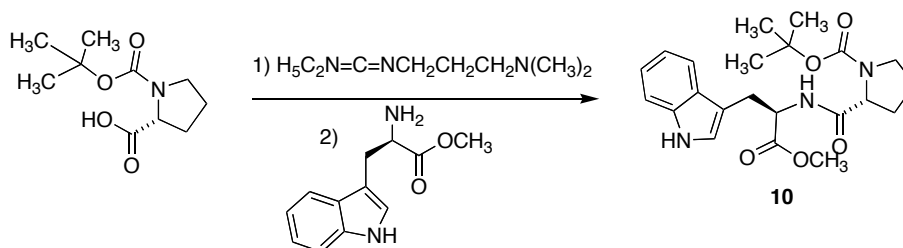
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.27-7.08 (m, 5H, Ar-H), 6.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, NH), 5.19 (sa, 1H, NH), 4.47-4.39 (m, 2H, $\text{CH-CH}_2\text{Ar}$, $\text{CH-}^i\text{Pr}$), 4.13 (c, 2H, OCH_2CH_3), 3.07-2.99 (m, 2H, CH_2Ar), 2.13-2.06 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (t, 3H, OCH_2CH_3), 0.88-0.81 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 171.7 y 171.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y CO amida), 155.8 (CO carbamato), 137.04 (C-1'), 129.7 y 129.0 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 127.3 (C-4'), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 57.6 ($\text{CH-}^i\text{Pr}$), 56.3 ($\text{CH-CH}_2\text{Ar}$), 31.8 ($\text{CH-CH}_2\text{Ar}$), 31.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 y 18.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.63 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: C 64.26, H 8.22, N 7.14.

Encontrado: C 64.58, H 7.98, N 7.39.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-prolil-D-triptofanato de metilo (10).**

A partir del D-triptofanato de metilo (4.443 g, 20.36 mmoles), de la N-BOC-L-prolina (4.381 g, 20.36 mmoles) y clorhidrato de EDC (3.903 g, 20.36 mmoles), se obtiene un rendimiento de 8.375 g del compuesto **10** (99%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -40.6$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2).

IR (KBr)v: 3276, 1750, 1672, 1163 cm^{-1} .

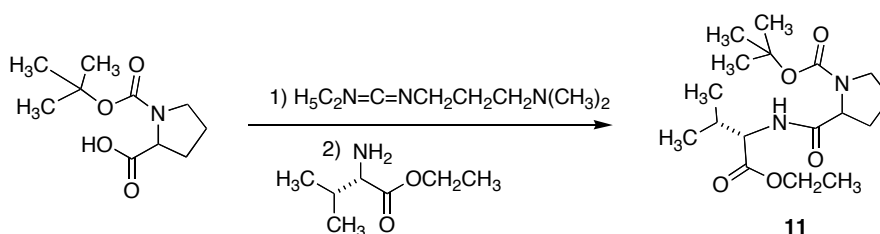
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (sa, 1H, $\text{N}_{\text{indol-H}}$), 7.54 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4'), 7.34 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-7'), 7.21-7.04 (m, 3H, H-2', H-5' y H-6'), 6.55 (sa, 1H, NH); 4.90 (da, 1H, $J = 6.1$ Hz, $\text{CH-CH}_2\text{-indol}$), 4.38-4.08 (m, 1H, N-CH-CO), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.51-3.12 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-indol}$ y $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.96-1.79 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.65-1.21 (m, 11H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 172.4 (CO_2CH_3 y CO amida), 160.1 (CO carbamato), 136.6 (C-7'a), 127.8 (C-3'a), 122.5 (C-2' y C-6'), 120.2 (C-5'), 118.8 (C-4'), 111.7 (C-7'), 110.1 (C-3'), 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (N-CH-CO), 53.2 ($\text{CH-CH}_2\text{-indol}$), 52.7 (CO_2CH_3), 47.5 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 25.9 ($\text{CH}_2\text{-indol}$), 24.8 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$).

Análisis elemental (%):

Calculado: para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$: C 63.60, H 7.04, N 10.11.

Encontrado: C 63.34, H 7.07, N 10.38.

***N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-D-prolil-L-valinato de etilo (**11**)**

A partir del L-valinato de etilo (0.708 g, 4.88 mmoles), N-BOC-D-prolina (1.050 g, 4.88 mmoles) y clorhidrato de EDC (0.950 g, 4.96 mmoles), se obtiene un rendimiento de 1.538 g (92%) del compuesto **11**, en forma de una mezcla de rotámeros.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.0$ ($c = 0.54$, CHCl_3).

IR (KBr)v: 3287, 1736, 1699, 1661, 1395, 1162 cm^{-1} .

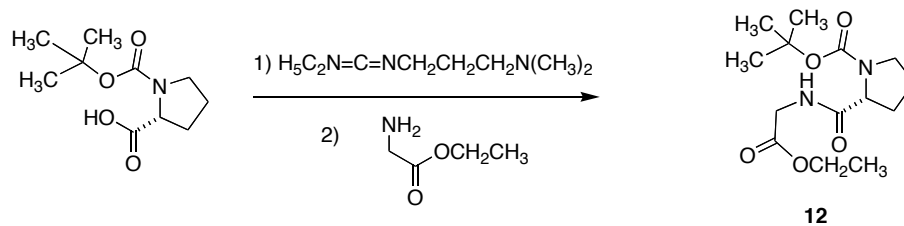
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 y 6.56 (2 sa, 1H, NH), 4.67-4.46 y 4.45-4.24 (2 m, 2H, $\text{CH-}^i\text{Pr}$ y N-CH-CO), 4.25-4.12 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.67-3.21 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.43-2.11 (m, 3H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.09-1.79 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 172.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 171.9 (CO amida), 154.7 (CO carbamato), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.5 (N-CH-CO), 57.1 ($\text{CH-}^i\text{Pr}$), 47.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.6 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 24.0 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 19.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 17.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59.63, H 8.83, N 8.18.

Encontrado: C 59.35, H 8.57, N 8.32.

***N'*-(*tert*-butoxycarbonil)-L-prolilglicinato de etilo (12).**

A partir del glicinato de etilo en forma de clorhidrato (12.97 g, 0.093 mol, 2 eq), de la N-BOC-L-prolina (10 g, 0.0465 moles, 1eq) y clorhidrato de EDC (8.91 g, 0.0465 moles, 1 eq), se obtiene un rendimiento de 12.9 g del compuesto **12** (94%).

Los datos de este compuesto coinciden con los descritos en la bibliografía .¹¹³

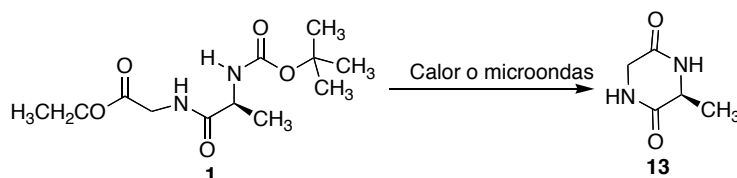
¹¹³ Ayres, L.; Koch, K.; Hans, P; Adams, H. M.; van Hest, J. C. M. *Macromolecules* **2005**, 38, 1699-1704.

Preparación de 2,5-piperazinadionas mediante pirólisis de dipéptidos por tratamiento térmico. Procedimiento general.

Cada dipéptido, limpio y preferiblemente en forma de aceite mejor que en forma cristalina, se dispone en forma de una capa lo más fina posible en las paredes de un matraz de fondo redondo, que posteriormente se calienta en un baño de polietilenglicol a 200 °C bajo atmósfera de argón (220 °C en el caso de 7), dando lugar a la dicetopiperazina deseada. Los crudos de reacción se lavaron con etanol, o se recrystalizaron en acetona o etanol.

Preparación de 2,5-piperazinadionas por pirólisis de dipéptidos bajo condiciones de irradiación de microondas. Procedimiento general.

Cada dipéptido, limpio y preferiblemente en forma de aceite, se introduce en un vial de vidrio, o se distribuye en forma de una capa lo más fina posible en las paredes de un matraz de fondo redondo, dependiendo de la escala de la reacción. El matraz o vial, en cada caso, se cubre con un embudo invertido, para evitar que la alúmina proyectada penetre, y se sumerge en un vaso de precipitados que contenga alúmina. La mezcla de reacción se irradia en un horno microondas a 600 W de tres formas diferentes a) en periodos de un minuto con periodos de enfriamiento de otro minuto, b) en periodos de calentamiento de tres o cuatro minutos, con periodos de enfriamiento de dos minutos, c) con periodos de calentamiento continuos, sin periodo de enfriamiento intermedio. Los crudos de reacción se lavaron con etanol, o se recrystalizaron en acetona o etanol.

(3S) 3-Metil-2,5-piperazinadiona (13)

Calentamiento convencional: El dipéptido **1** (9.530 g, 34.78 mmoles), se calienta a 200 °C en corriente de argón durante 2 h. Se obtienen 4.430 g (98 %) del compuesto **13** en forma de un líquido oscuro, que solidifica al enfriar y se puede recrystalizar en etanol.

Irradiación con microondas: Un vial que contiene 103 mg (0.38 mmoles) del dipéptido **1** se introduce en un baño de Al₂O₃ y se irradia en microondas durante 1 minuto a 600 W. A continuación, se enfría durante 2 minutos, y se vuelve a irradiar 3 minutos a 600 W. Se deja enfriar 2 minutos más y se irradia otros 2 minutos a 600 W. Se obtienen 47.15 g (98 %) del compuesto **13** en forma de un líquido oscuro, que solidifica al enfriar.

P_f: 237-239 °C.

[α]_D²⁵ = - 42.2 (*c* = 0.125 en DMSO).

IR (KBr) ν: 3196.1 (NH); 3049.3 (NH); 1667.2 (2 CO) cm⁻¹.

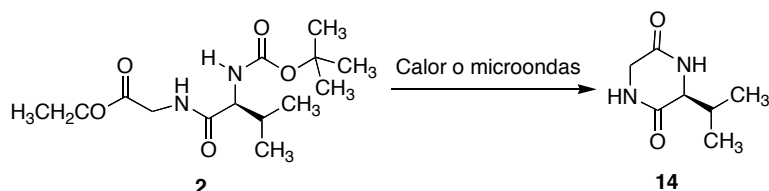
¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8.17 (sa, 1H, H-4), 7.98 (sa, 1H, H-1), 3.84 (c, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-3), 3.73 (s, 2H, H-6), 1.25 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, C₃CH₃) ppm.

¹³C-RMN (63 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 168.8 (C-2), 166.2 (C-5), 49.6 (C-3), 44.4 (C-6), 18.6 (C₃CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C₅H₈N₂O₂ C 46.87, H 6.29, N 21.86.

Encontrado: C 46.60, H 5.99 N 21.54.

(3S)-3-Isopropil-2,5-piperazinadiona (14).

Calentamiento convencional: 141 mg de dipéptido se calientan a 200 °C durante 4 h. y 30 minutos, en dos periodos: 2 h. y 30 minutos, y 1 hora, dejando enfriar la reacción hasta temperatura ambiente tras cada periodo de calentamiento. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 56% de **14**.

Irradiación con microondas: 400 mg de dipéptido se introducen en un vial que a su vez se sumerge en un baño de alúmina que previamente se ha irradiado durante 5 minutos a 600 W. Dicho dipéptido se irradia con microondas durante 5 minutos, obteniéndose un rendimiento del 87% de **14**.

P_f: 220-222 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.2$ ($c = 1.0$, DMSO); lit.⁴¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30$ ($c = 1.125$, DMSO).⁶⁷

IR (KBr): 3192, 3055, 1667 cm⁻¹.

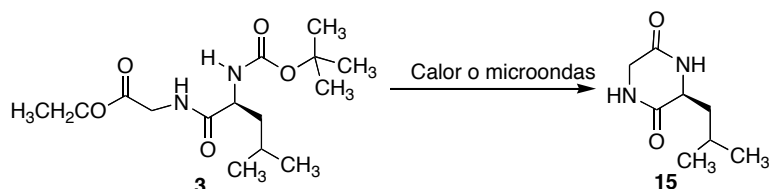
¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 8.20 (sa, 1H, H-1), 8.02 (sa, 1H, H-4), 3.81 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-6) y 3.61 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-6), 3.52 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-3), 2.13-2.08 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 y 0.82 (2 x d, 2 x 3H, $J = 7.0$ Hz y $J = 6.8$ Hz ($\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

¹³C-RMN (63 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 166.2 (C-2), 166.0 (C-5), 59.7 (C-3), 44.1 (C-6), 32.2 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 y 17.0 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₇H₁₂N₂O₂: C 53.83, H, 7.74, N 17.94.

Encontrado: C 53.32, H, 7.41, N 17.88.

(3S)-3-Isobutil-2,5-piperazinadiona (15).

Calentamiento convencional: 10.987 g de dipéptido se calientan a 200 °C durante 3 h., en dos periodos de 2 h. y 1 hora, dejando enfriar la reacción hasta temperatura ambiente tras cada periodo de calentamiento. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 81% de **15**.

Irradiación con microondas: 104 mg de dipéptido se irradian con microondas durante dos minutos, obteniéndose un rendimiento del 89% de **15**.

P_f: 246-248 °C (EtOH); lit.¹¹⁴ 243-245 °C.

[α]_D²⁵ = - 2.2 (*c* = 1.0, DMSO); lit.⁴¹ [α]_D²⁰ = + 31.7 (*c* = 1.82, H₂O).

IR (KBr): 3434, 3196, 1679 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8.26 (sa, 1H, H-1), 7.99 (sa, 1H, H-4), 4.15-4.10 (m, 1H, H-3), 3.82 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H-6), 3.59 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, H-6), 2.07-1.69 (m, 1H, H-2'), 1.50-1.45 (m, 2H, H-1'), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH₃).

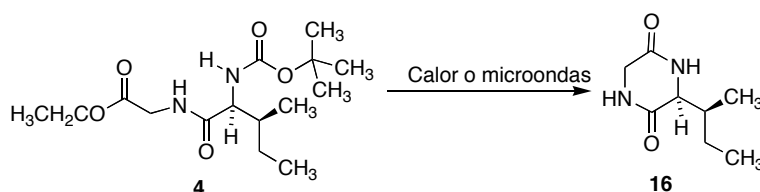
¹³C-RMN (63 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 169.0 (C-2), 166.3 (C-5), 53.2 (C-3), 44.4 (C-6), 42.4 (C-1'), 23.9 y 23.2 (2 CH₃), 22.1 (C-2').

Análisis elemental (%):

Calculado para C₈H₁₄N₂O₂: C 56.45, H 8.29, N 16.46.

Encontrado: C 56.57, H 8.33, N 16.52.

¹¹⁴ Ishibashi, N.; Kouge, K.; Shinoda, I.; Kanehisha, H.; Okai, H. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 819-827.

(3-*S*, 1'-*S*)-3-*sec*-Butil-2,5-piperazinadiona (16).

Calentamiento convencional: 7.035 g del dipéptido **4** se calientan a 200 °C durante 4 h. y 20 minutos, en tres periodos: 2 h., 1 hora y 1 hora y 20 minutos, dejando enfriar la reacción hasta temperatura ambiente tras cada periodo de calentamiento. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 81% de **16**, como una mezcla de diastereoisómeros (1:1).

Irradiación con microondas: 109 mg del dipéptido **4** se irradian con microondas durante 5 minutos, obteniéndose un rendimiento del 91% de **16** como una mezcla de diastereoisómeros (9:1).

IR (KBr)v: 3191, 3052, 1668, 1463, 1343 cm⁻¹.

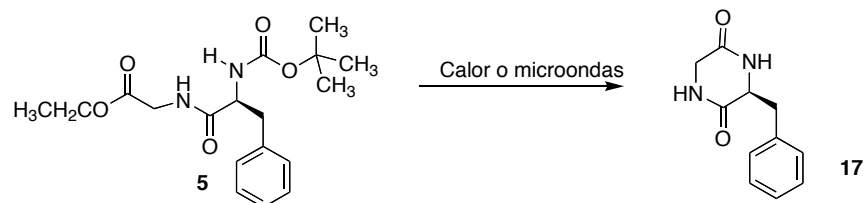
¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8.17 (sa, 1H, H-1), 8.01 (sa, 1H, H-4), 4.14-4.09 (m, 1H, H-3), 3.80 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, H-6), 3.60 (dd, 1H, *J* = 17.7 y 3.1 Hz, H-6), 2.08-1.77 (m, 1H, H-1'), 1.42-1.36 (m, 1H, H-2'), 1.20-1.13 (m, 1H, H-2'), 0.93-0.74 (m, 6H, 2 CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 167.5 (C-2), 166.3 (C-5), 59.3 (C-3), 44.5 (C-6), 31.0 (C-1'), 24.5 (C-2'), 15.3 y 11.9 (2 CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₈H₁₄N₂O₂: C 56.45, H 8.29, N 16.46.

Encontrado: C 56.33, H 8.08, N 16.22.

(3S)-3-Bencil-2,5-piperazinadiona (17)

Calentamiento convencional: 6.725 g de dipéptido **5** se calientan a 200 °C durante 4 h. y 35 minutos, en tres periodos: 120 minutos, 60 minutos y 95 minutos, dejando enfriar la reacción hasta temperatura ambiente tras cada calentamiento, obteniéndose un rendimiento del 72% de **17**.

Irradiación con microondas: 119 mg de dipéptido se irradian con microondas durante dos minutos, obteniéndose un rendimiento del 82% de **17**.

P_f 271-273 °C (EtOH); lit.¹¹⁵ 265.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +7.3$ ($c = 0.95$, DMSO).

IR (KBr)v: 3446, 3185, 1678 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8.16 (sa, 1H, H-1), 7.90 (sa, 1H, H-4), 7.31-7.24 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.21-7.13 (m, 2H, H-2', H-6'), 4.09-4.00 (m, 1H, H-3), 3.34 (dd, 1H, $J = 17.4$ y 2.8 Hz, CH₂-Ar), 3.08 (dd, 1H, $J = 13.5$ y 4.4 Hz, H-6), 2.86 (dd, 1H, $J = 13.5$ y 4.9 Hz, H-6), 2.73 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, CH₂-Ar).

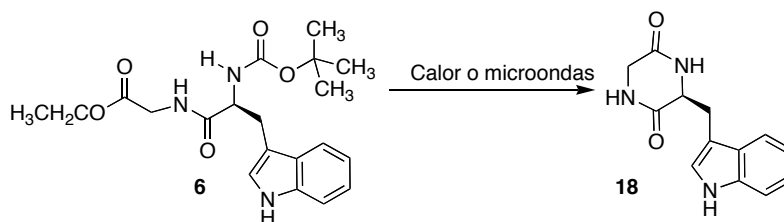
¹¹⁵ Fischer, E.; Scoeller, W. *Liebigs Ann.* **1907**, 357, 22.

^{13}C -RMN (63 MHz, d_6 -DMSO) δ : 167.5 (C-2), 166.0 (C-5), 136.3 (C-1'), 130.4 (C-3', C-5'), 128.5 (C-2', C-6'), 127.1 (C-4'), 55.8 (C-3), 44.0 (C-6), 31.0 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C 64.69, H 5.92, N 13.72.

Encontrado: C 64.65, H 5.84, N 13.65.

(3S)-3-(3'-indolimetil)-2,5-piperazinadiona (18)

Calentamiento convencional. El dipéptido **6** (15.372 g, 39.52 mmoles), se calienta a 200 °C en corriente de argón durante 3 h. Se obtiene una masa oscura, que se recrystaliza en etanol. Rendimiento 6.602 g (69%) del compuesto **18**.

Irradiación con microondas. 100 mg (0.26 mmoles) del dipéptido **6** se irradia durante 2 minutos a 600 W en el microondas. Pasado este tiempo se obtienen 57 mg (92%) del compuesto **18** en forma de un líquido oscuro, que solidifica al enfriar.

P_f 300-301 °C.

$[\alpha]_D^{26} = +43.2$ (c = 0.25, DMSO).

IR (KBr): 3337.6; 3215.5; 1668.0 cm⁻¹.

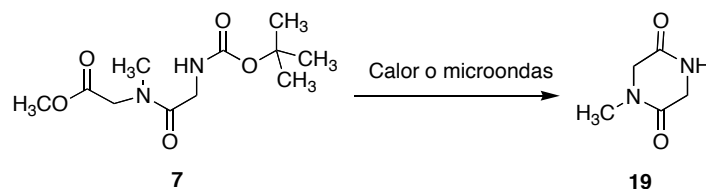
¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 10.94 (sa, 1H, NH_{indol}), 8.13 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz NH), 7.79 (s, 1H, NH), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-4'), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-7'), 7.00 (m, 3H, H-2', H-5' y H-6'), 4.02 (m, 1H, H-3), 3.30 (dd, 1H, *J* = 17.2 y 2.8 Hz, H-6), 3.24 (m, 1H, H_β-Trp), 3.01 (dd, 1H, *J* = 14.4 y 4.6 Hz, H_β-Trp), 2.77 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H-6) ppm.

^{13}C -RMN (63 MHz, d_6 -DMSO) δ : 167.9 (C-2), 165.9 (C-5), 135.8 (C-7'a), 127.4 (C-3'a), 124.5 (C-2'), 120.8 (C-5'), 118.6 (C-4'), 118.4 (C-6'), 111.1 (C-7'), 108.3 (C-3'), 55.4 (C-3), 43.8 (C-6), 28.1 (C_β -Trp) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: C 64.19, H 5.39, N 17.27.

Encontrado: C 64.11, H 5.32, N 16.92.

1-Metil-2,5-piperazinadiona (19).

Calentamiento convencional: 8.094 g del dipéptido **7** se calientan a 220 °C durante 3 h., en dos periodos de 2 h. primero y 1 hora después, dejando enfriar la reacción hasta temperatura ambiente tras cada periodo de calentamiento. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 84% de **19**.

Irradiación con microondas: 164 mg de dipéptido se introducen en un vial que a su vez se sumerge en un baño de alúmina que ha sido previamente irradiado durante 2 minutos a 600 W. Dicho dipéptido se irradia durante 3 minutos, luego durante otros 3 minutos y por último durante 2 minutos más, con un periodo de dos minutos de enfriamiento entre cada periodo de irradiación, obteniéndose un rendimiento del 98% de **19**.

P_f: 138-140 °C (EtOH); lit.,¹¹⁶ 140-143°C (EtOH-H₂O).

IR (KBr)v: 3392, 3192, 1672, 1659 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.76 (sa, 1H, NH), 4.03 y 3.99 (2 s, 2 x 2H, H-3, H-6), 3.00 (s, 3H, N-Me).

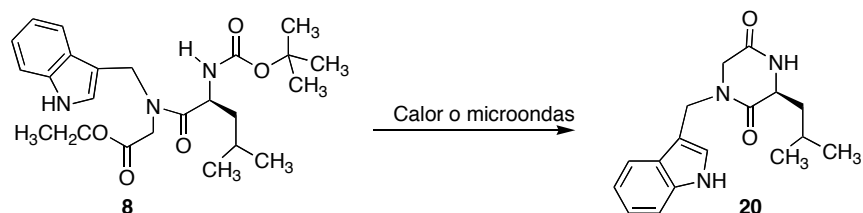
^{13}C -RMN (63 MHz, d_6 -DMSO) δ : 165.3 y 164.3 (C-2, C-5), 51.4 (C-6), 44.6 (C-3), 33.1 (N-Me).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C 46.87, H 6.29, N 21.86.

Encontrado: C 46.76, H 6.17, N 21.78.

¹¹⁶ Jiang, H.; Newcombe, N.; Sutton, P.; Lin, Q. H.; Müllbacher, A.; Waring, P. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1743-1754.

(3S)-1-(3-indolilmetil)-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (20).

Calentamiento convencional: Por calentamiento del dipéptido **8** a 200 °C durante 2 h se obtiene un rendimiento del 90% de **20**.

Irradiación con microondas: Por irradiación del dipéptido **8** a 600 W. durante 3 minutos obtiene un rendimiento del 90% de **20**.

P_f 228-229 °C.

$[\alpha]_D^{23} = + 6.0$ ($c = 0.40$, CH₃OH).

IR (KBr)v: 3403, 3559, 1682, 1647, 742 cm⁻¹.

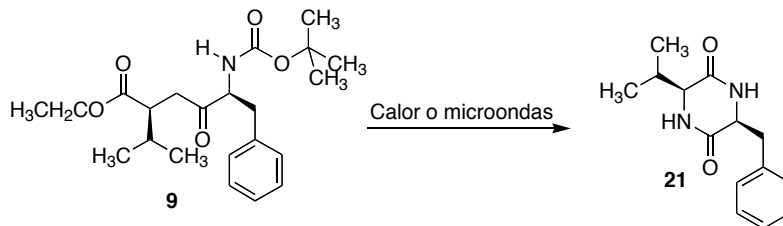
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.23 (sa, 1H, NH_{indol}), 7.71 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-4'), 7.37 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-7'), 7.20-7.09 (m, 3H, H-2',5',6'), 6.15 (sa, 1H, H-4), 4.90 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, Ar-CH₂), 4.71 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz, Ar-CH₂), 3.92-3.89 (m, 1H, H-3), 3.85 (s, 2H, H-6); 2.51-2.41 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH(CH₃)₂) y 0.82 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 166.3 y 165.2 (2 CO), 136.2 (C-7a'), 127.7 (C-3a'), 124.7 (C-2'), 122.8 (C-5'), 120.3 (C-4'), 119.2 (C-6'), 111.4 (C-3'), 110.1 (C-7'), 61.0 (C-3), 48.3 (C-6), 40.8 (Ar-CH₂), 33.0 (CH(CH₃)₂), 19.0 (CH(CH₃)₂), 16.1 (CH(CH₃)₂).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₇H₂₁N₃O₂: C 68.20, H 7.07, N 14.04.

Encontrado: C 68.14, H 6.95, N 13.96.

(3*S*,6*S*)-3-Bencil-6-isopropil-2,5-piperazinadiona (21).

Calentamiento convencional: Por calentamiento del dipéptido **9** a 200 °C durante 2 h se obtiene un rendimiento del 92% de **21**, en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 1:1.

Irradiación con microondas: Por irradiación del dipéptido **9** a 600 W. durante 8 minutos en ciclos de 1 min con períodos de enfriamiento de 1 min se obtiene un rendimiento del 98% de **21** en forma diastereoméricamente pura.

P_f: 176-178 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43.30$ ($c = 0.27$, DMSO).

IR (KBr)v: 1663, 1452 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 8.14 (sa, 1H, NH), 7.93 (sa, 1H, NH), 7.30-7.15 (m, 5H, Ar-H), 4.19 (m, 1H, H-3), 3.38 (m, 1H, H-6), 3.13 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 4.2 Hz, CH₂-Ar), 2.84 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 4.2 Hz, CH₂-Ar), 1.75-1.50 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.61 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 0.21 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (63 MHz, d_6 -DMSO) δ : 168.9 y 164.8 (2 CO), 134.7 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 126.3 (C-2', C-6'), 124.9 (C-4'), 57.5 (C-6), 53.4 (C-3), 36.1 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$), 29.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 16.6 y 14.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 68.27, H 7.37, N 11.37.

Encontrado: C 68.02, H 7.23, N 11.12.

(3*R*, 8*aS*)-3-(3-indolilmetil)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (22**)**



Calentamiento convencional: 100 mg de **10** se calientan a 200 °C durante 2 h. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 82% de **22**, en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 2:1.

Irradiación con microondas: 100 mg de **10** se introducen en un vial que a su vez se sumerge en un baño de alúmina y se irradia 2 min a 600 W. Se obtiene un rendimiento del 95% de **22**, en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 2:1.

P_f: 204-206 °C (acetona).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -101.0$ ($c = 1.78$, ácido acético).

IR (NaCl)v: 3265.4; 1654.7 cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 9.09 (sa, 1H, NH_{indol}), 7.56 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-4'), 7.32 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-7'), 7.08 (m, 3H, H-5', H-6' y N₂-H), 6.95 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 4.17 (m, 1H, H-3'), 3.43 (m, 2H, H-8*a* y Hβ-Trp), 3.11 (m, 2H, Hβ-Trp y H-7), 2.62 (dd, 1H, $J = 10.6$ y 6.2 Hz, H-6), 1.96 (m, 1H, H-6), 1.61 (m, 2H, H-7 y H-8), 1.36 (m, 1H, H-8).

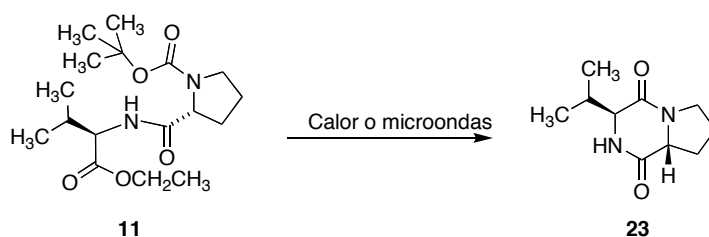
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 169.8 (C-1), 165.6 (C-4), 136.2 (C-7'a), 127.1 (C-3'a), 124.4 (C-2'), 122.5 (C-6'), 119.9 (C-5'), 119.0 (C-4'), 111.4 (C-7'), 109.4 (C-3'), 58.4 (C-8a), 58.0 (C-3), 45.2 (C-6), 30.72 (C-2), 29.03 (C β -Trp), 21.6 (C-7) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C 67.83, H 6.05, N 14.83.

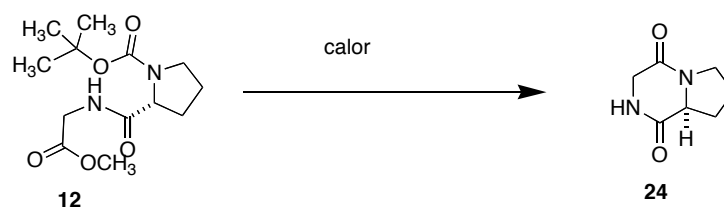
Encontrado: C 67.66, H 5.94, N 14.80.

(3*S*,8*aR*)-3-isopropil-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (23**)**



Calentamiento convencional: Por calentamiento a 200 °C durante 2 h no se obtiene el compuesto **23**, recuperándose **11** inalterado.

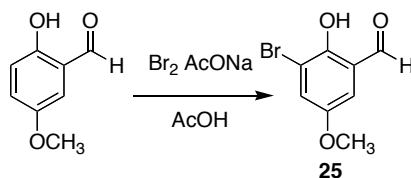
Irradiación con microondas: Por irradiación con microondas durante 5 minutos consecutivos, tras 8 min de precalentamiento del baño de alúmina, se obtiene un rendimiento del 76% del compuesto **23**, en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 3:1. Por irradiación con microondas durante 5 minutos consecutivos, tras 12 min de precalentamiento del baño de alúmina, se obtiene un rendimiento del 99% del compuesto **23**, en forma de una mezcla de diastereoisómeros en relación 1:1. Los datos espectroscópicos de **23** fueron idénticos a los de su enantiómero, que era un compuesto conocido.^{71b}

(8a*R*)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (24)

Calentamiento convencional: 9.646 g de **12** se calientan a 220° C durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo se obtiene un rendimiento del 91% de **24**.

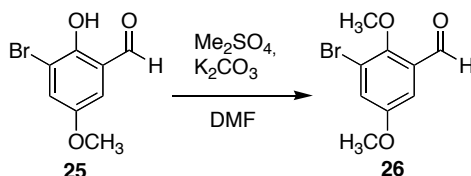
Los datos del compuesto **24** coinciden con los descritos en bibliografía.¹¹⁷

¹¹⁷ Hendea, D.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. *Helvetica Chimica Acta* **2006**, 89, 1894.

3-Bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (25).

El compuesto **25** se preparó siguiendo un método bibliográfico.¹¹⁸

¹¹⁸ Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525.

3-Bromo-2, 5-dimetoxibenzaldehído (26)

A una solución de 28.18 g (0.122 moles) de 3-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído en dimetilformamida anhidra (500 ml) se añaden 23.5 g de K_2CO_3 y 26.4 ml de sulfato de metilo. La solución se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 20 h. Entonces se añade H_2O , y se extrae con acetato de etilo. El conjunto de fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida, obteniéndose un sólido marron pastoso (26.903 g, 90 %) que se utiliza sin necesidad de purificación posterior.

P_f : 42-44 °C.

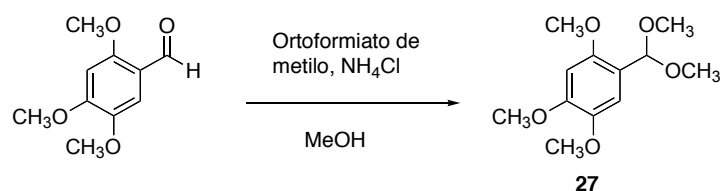
IR (NaCl) ν : 2946.5, 2848.1, 1680.0 (CHO), 1495.5.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 10.34 (s, 1 H, CHO), 7.41 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-4), 7.30 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-6), 3.96 (s, 3H, 2- OCH_3), 3.85 (s, 3H, 5- OCH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$: C, 44.11, H, 3.70

Encontrado C, 44.10, H, 3.71

1-Dimetoximetil-2, 4, 5-trimetoxibenceno (27)

Una suspensión de cloruro amónico (75 mg, 1.5 mmoles), ortoformiato de metilo (10 ml, 91.5 mmoles) y 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (5 g, 25.5 mmoles) en 60 ml de metanol anhidro se dejó reaccionar a reflujo y en atmósfera de argón durante 3 h. Pasado este tiempo, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 0.75 ml (5.5 mmoles) de trietilamina. Tras 10 minutos con agitación, se añadieron 50 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (90 ml x 3). La fase orgánica se lavó con H₂O (80 ml) y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío, obteniéndose 5.69 g (23,5 mmoles, 92%) del compuesto **27**.

IR (NaCl) ν , cm⁻¹: 2936, 2830, 1609, 1513.

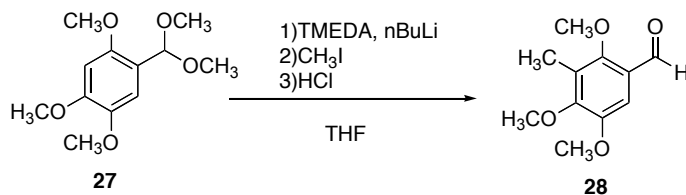
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): 7.07 (s, 1H, H-3), 6.52 (s, 1H, H-6), 5.60 (s, 1H, CH(OMe)), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 6H, CH (OCH₃)₂).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃): 151.5, 149.6 y 142.9 (C-2, C-4 y C-5), 117.9 y 110.4 (C-2 y C-6), 97.3 (C-1), 99.1 (C-H), 56.6, 56.4 y 56.2 (OMe), 53.6 (CHOCH₃).

Análisis elemental(%):

Calculado para C₁₂H₁₈O₅: C 59.49, H 7.49.

Encontrado: C 59.18, H 7.36.

3-Metil-2,4,5-trimetoxibenzaldehído (28)

Sobre una disolución de 1.03 g (4,24 mmoles) del acetal **27** anterior en 20 ml de THF anhidro, en atmósfera de argón, con agitación y a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadieron 0.82 ml (5,4 mmoles) de TMEDA (tetrametiletenodiamina) y 3.2 ml (5,1 mmoles) de una solución 1.6 M de *n*BuLi en hexano. La mezcla se dejó con agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Pasado este tiempo, se añadieron 0.29 ml (4.7 mmoles) de yoduro de metilo y se dejó reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 100 g de hielo y se extrajo con EtOAc (60 ml x3). La fase orgánica se lavó con una disolución 1 N de HCl, con H_2O , y con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 1/1) dando 712 mg (85%) del aldehído **28**.

P_f : $49\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR (NaCl) ν , cm^{-1} : 2941, 2856, 1682, 1591, 1482, 1390.

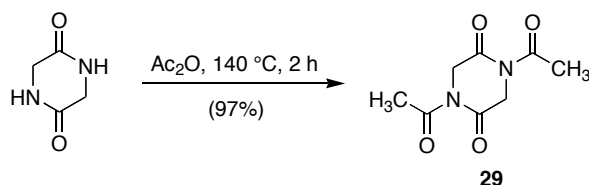
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3): 10.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H, H-6), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.23 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3): 188.9 (CO), 157.2 (C-2), 153.7 (C-4), 149.5 (C-5), 125.9 (C-1), 124.3 (C-3), 106.8 (C-6), 63.4, 60.1 y 55.6 (OMe); 8.8 (CH_3).

Análisis elemental (%)

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C 62.85, H 6.71%.

Encontrado: C 62.69, H 7.04%.

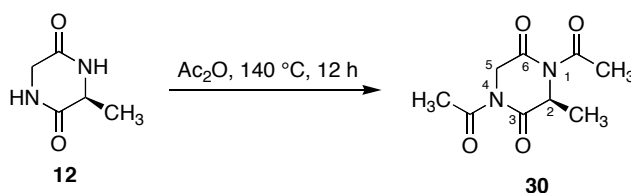
1,4-Diacetil-2,5-piperazinadiona (29)

Una suspensión de 2,5-piperazinadiona (10 g, 87.64 mmoles) en anhídrido acético (156 ml) se calienta a 140 °C durante 2 h., en un sistema equipado con un tubo de cloruro cálcico. Transcurrido este tiempo, se evapora el anhídrido acético a presión reducida, obteniéndose 17.31 g (100 %) del compuesto diacetilado **29**, que se emplea en la siguiente reacción sin purificación posterior.

IR (KBr) ν : 1713.4 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (s, 2H, CH_2), 2.58 (s, 3H, CO-CH_3).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 171.2 (COCH_3), 166.3 (C-2), 47.5 (C-3), 27.2 (COCH_3).

(3S)-3-Metil-1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona (30)

Una suspensión de (*S*) 3-metil-2,5-piperazinadiona (1.277 g, 10.29 mmoles) en anhídrido acético (22 ml) se calienta a 140 °C durante 12 h., en un sistema equipado con un tubo de cloruro cálcico. Transcurrido este tiempo, se evapora el anhídrido acético a presión reducida, obteniéndose 2.033 g (93%) del compuesto diacetilado **30**, que se emplea en la siguiente reacción sin necesidad de purificación.

$[\alpha]_D^{23} = +20.6$ ($c = 1.58$ en Cl_3CH).

IR (KBr) ν : 1712.2 (4 CO) cm^{-1} .

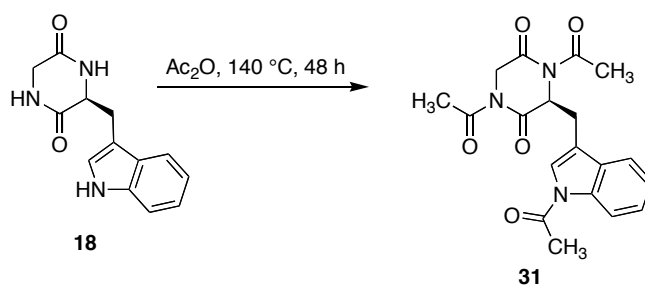
^1H -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 5.25 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, H-3), 5.14 (1H, d, $J = 18.6$ Hz, H-6), 4.03 (1H, d, $J = 18.6$ Hz, H-6), 2.59 y 2.57 (6H, 2s, 2 COCH_3), 1.53 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171.3 (N_4COCH_3), 171.0 (N_1COCH_3), 168.8 (C-2 y C-5), 54.0 (C-3); 46.5 (C-6), 27.2 y 27.0 (2 COCH_3), 17.8 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

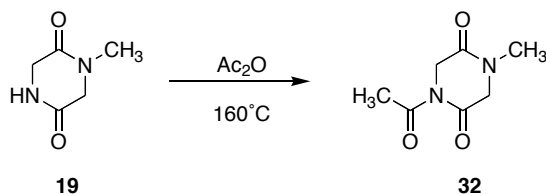
Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C 50.94, H 5.70, N 13.20.

Encontrado: C 50.63, H 6.09, N 12.90.

(3S)-3-(Indolilmetil)-1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona (31)

Una suspensión del compuesto **18** (9.34 g, 38.4 mmoles) en anhídrido acético (80 ml) se calienta a reflujo (140 °C) en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico durante 48 h. Transcurrido ese tiempo se evapora el disolvente a sequedad y se obtienen 14.16 g (100%) del compuesto **31** que se utiliza sin necesidad de purificación posterior en la siguiente reacción.

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-2'), 7.44-7.13 (4H, m, H-4', H-5', H-6', H-7'), 5.44 (1H, dd, $J = 6.5$ y 4.4 Hz, H-3), 4.60 (1H, d, $J = 19.2$ Hz, H-6), 3.44 (1H, dd, $J = 14.7$ y 4.4 Hz, H- α), 3.26 (1H, dd, $J = 14.8$ y 6.6 Hz, H α'), 3.01 (1H, d, $J = 19.2$ Hz, H-6a), 2.55, 2.54 y 2.45 (3 x 3H, 3 s, 3 CO- CH_3).

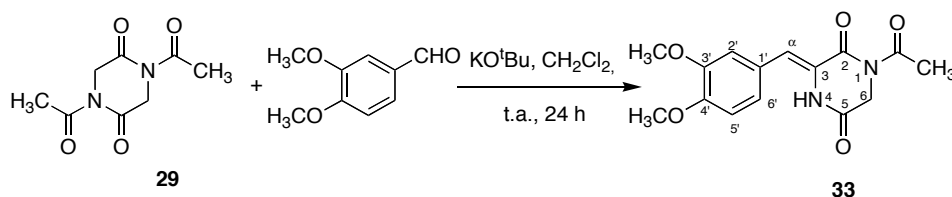
1-Acetil-4-metilpiperazina-2,5-diona (32).

Una solución de 1-metil-2,5-piperazinadiona **19** (1.586 g, 12.3 mmoles) en anhídrido acético (30 ml) se calienta a reflujo (160°C) en un sistema equipado con un tubo de cloruro cálcico durante 24 h. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2.041 g (98 %) del compuesto acetilado **32** en forma de un aceite de color marrón.

IR (NaCl) ν : 3401.9 (NH), 1681.9 (CO-N) cm^{-1}

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 4.37 (s, 2H, H-6), 4.11 (s, 2H, H-3), 3.0 (s, 3H, N-CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃-CO).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 171.7* (C-5), 166.5* (CO-CH₃), 164.7* (C-2), 53.8 (C-3), 46.3 (C-6), 33.5 (N-CH₃), 27.4 (CO-CH₃).

1-Acetil -3-(3,4-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazinadiona (33).

A una solución de piperazinadiona diacetilada **29** (5 g; 23.585 mmoles) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (4.115 g; 24.764 mmoles; 1.05 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (58 ml) se añade una solución 1 M de *tert*-butóxido potásico en 2-metil-2-propanol (28.3 ml; 28.3 mmoles; 1.2 eq). En el momento de adicionar la base comienza a observarse la formación de un precipitado amarillo y la suspensión resultante se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 24 h. Dicho precipitado se filtra a vacío, obteniéndose 6.53 g (91%) de **33**, que se utiliza sin purificación previa en la siguiente reacción.

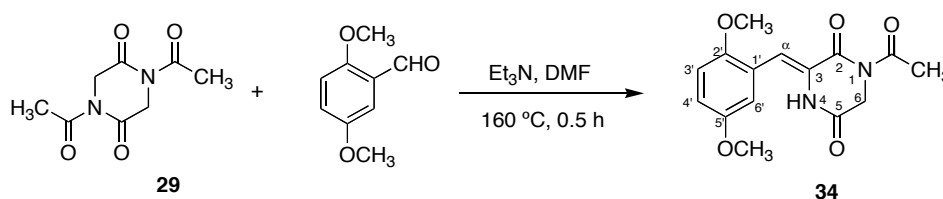
^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (1H, sa, $\text{N}^4\text{-H}$), 7.12 (1H, s, H- α), 7.03 (1H, dd, $J = 8.3$ y 1.8 Hz, H-6'), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5'), 6.87 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 4.50 (2H, s, H-6), 3.92 y 3.90 (2 x 3H, 2 s, 2 OCH_3), 2.64 (3H, s, CO-CH_3).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 172.9 (CO-CH_3), 166.3 (C-5), 160.7 (C-2), 150.5 y 150.0 (C-3' y C-4'), 125.5 y 124.8 (C-3 y C-1'), 121.8 y 120.9 ($\text{C}\alpha$ y C-6'), 112.3 y 112.0 (C-2' y C-5'), 56.4 (2 OCH_3), 46.5 (C-6), 27.6 (CO-CH_3).

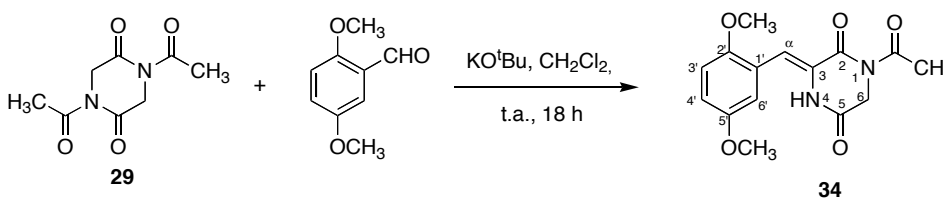
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59.21, H 5.30, N 9.21.

Encontrado: C 59.07, H 5.32, N 9.55.

1-Acetil-3-(2,5-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazinadiona (34).*Método A:*

Una suspensión de la piperazinadiona diacetilada **29** (16.74 g; 84.54 mmoles) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (33.24 g; 200.0 mmoles, 2.36 eq) en trietilamina (33.8 ml, 242.5 mmoles, 2.87 eq) y dimetilformamida (8.5 ml), se agita a $160\text{ }^\circ\text{C}$ en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico. Al cabo de 30 min se observa la aparición de un precipitado de color amarillo y se introduce la reacción en un baño de agua-hielo. El precipitado se filtra y se lava con AcOEt obteniéndose 22.64 g (88%) del compuesto condensado **34** en forma de un sólido amarillo.

Método B:

A una solución de 2,5-piperazinadiona diacetilada **29** (6 g; 30.3 mmoles) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (5.287 g; 31.81 mmoles; 1.05 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se adiciona una solución de *terc*butóxido potásico 1 M en 2-metil-2-propanol (36.36 ml; 36.36 mmoles; 1.2 eq). En el momento de

adicionar la base comienza a observarse la formación de un precipitado amarillo y la suspensión resultante se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 18 h. Dicho precipitado se filtra a vacío, obteniéndose 9.12 g (100%) de **34** en forma de una pasta amarilla, que se seca a vacío en un desecador y se utiliza sin purificación previa en la siguiente reacción.

P_f: 204-206 °C.

IR (NaCl) v: 3399.8 (NH), 1689.5 (CO), 1228.5 (C-O).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.66 (1H, sa, NH), 7.10 (1H, s, H-α), 6.93 (2H, m, H-3' y H-4'), 6.82 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-6'), 4.48 (2H, s, H-6), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.79 (3H, s, OCH₃), 2.66 (3H, s, COCH₃).

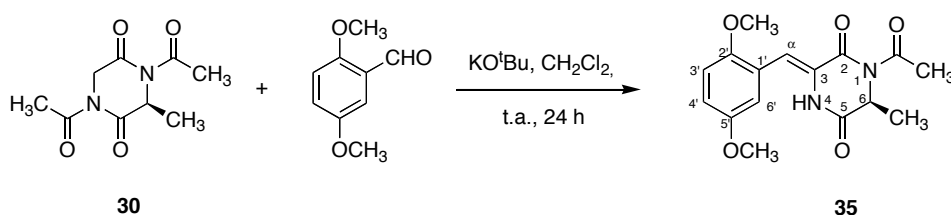
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ: 172.6 (COCH₃), 162.5 (C-5), 160.3 (C-2), 153.9 y 150.2 (C-2' y C-5'), 125.9 (C-1'), 122.5 (C-3), 117.2, 116.3 y 116.1 (C-3', C-4' y C-6'), 113.5 (C-α), 56.7 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 46.1 (C-6), 27.2 (COCH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₅H₁₆N₂O₅: C 59.21, H 5.30, N 9.21.

Encontrado: C 59.29, H 5.34, N 9.09.

(6*S*)-1-Acetil-6-metil-3-(2,5-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazinadiona (35).



A una solución de la piperazinadiona diacetilada **30** (2.033 g; 9.57 mmoles) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (1.67 g; 10.05 mmoles, 1.05 eq) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml), se adiciona una solución 1 M de *tert*-butóxido potásico en 2-metil-2-propanol (11.48 mL, 11.484 mmoles 1.2 eq). La reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 24 h. Transcurrido ese tiempo se añade una solución de HCl 1 M (2 x 15 ml), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (40 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3.875 g de un crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) hasta éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtienen así 1.613 g (56%) del compuesto **35** en forma de un sólido amarillo.

IR (NaCl) ν : 3257.0 (NH), 1701.6 (CO), 1231.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 8.55 (sa, 1H, NH), 7.10 (s, 1H, H- α), 6.95 (s, 2H, C-3' y C-6'), 6.84 (s, 1H, H-4), 5.70 (c, 1H, J = 7.1 Hz, H-6), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, COCH₃), 1.5 (d, 3H, J = 7.1 Hz, C₆-CH₃).

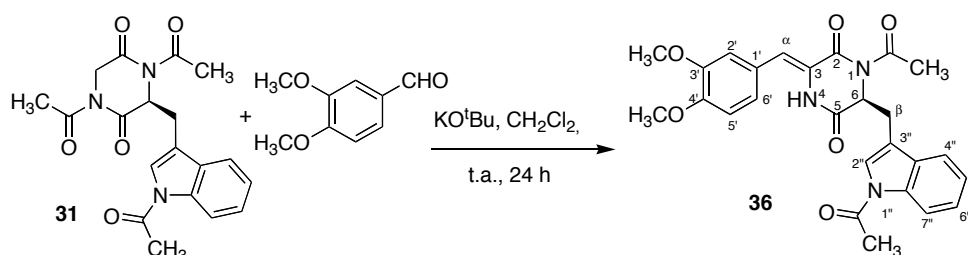
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 172.5 (COCH_3), 162.1 (C-5), 161.5 (C-2), 154.4 (C-5'), 150.7 (C-2'), 126.4 (C-3), 123.0 (C-1'), 117.7 (C- α), 116.90 (C-3' y C-4'), 114.1 (C-6'), 57.2 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 53.2 (C-6), 27.3 (COCH_3), 20.1 ($\text{C}_6\text{-CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C 60.37, H 5.70, N 8.80.

Encontrado: C 60.10, H 5.68, N 8.70.

(6*S*)-1-Acetil-3-(2,5-dimetoxi)benciliden-6-(1'-acetil-3'-indolil)-2,5-piperazinadiona (36).



A una solución de la piperazinadiona diacetilada **31** (6.432 g, 17.43 mmoles) y 3,4 dimetoxibenzaldehído (3.042 g, 18.3 mmoles, 1.05 eq) en DCM anhidro (60 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se añade una solución 1 M de *terc*-butóxido potásico (21 ml; 21 mmoles; 1.2 eq). Dicha solución se agita durante 24 h. y a continuación se adiciona una solución 1 M de HCl (30 ml) y posteriormente H₂O (30 ml). Se separan las fases, y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 60 ml). El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo (8.308 g) que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) hasta acetato de etilo. Se obtienen así 2.239 g (27%) del compuesto **36**.

IR (NaCl) ν : 3265.9 (NH), 1697.9 (CO), 1225.5 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 8.25-8.21 (m, 1H, H-7''), 7.57-7.54 (m, 1H, H-4''), 7.37 (sa, 1H, N₄H), 7.31-7.27 (m, 2H, H-6'' y H-5''), 7.07 (s, 1H, H-2''), 6.59 (1H, d, J = 8.36 Hz, H-5'), 6.48 (s, 1H, H- α), 6.30 (1H, d, J = 1.12 Hz, H-2'), 5.40 (t a 1H, J = 3.99 y 3.62 Hz, H-6), 5.37 (1H, dd, J = 8.32 y 1.79 Hz, H-6'), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (1H,

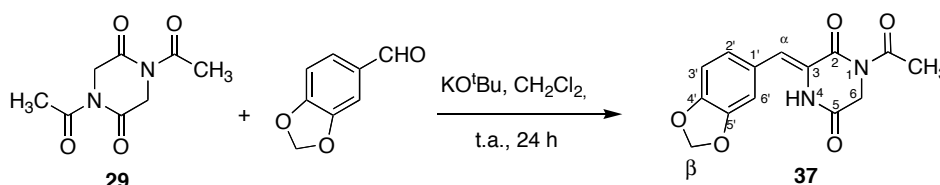
dd, $J = 14.7$ y 3 Hz, H- β), 3.31 (1H, dd, $J = 14.8$ y 5.3 Hz, H- β'), 2.64 (s, 3H, N_1'' -COCH₃), 2.52 (s, 3H, N_1 -COCH₃).

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 172.9 (N_1'' -COCH₃), 168.8 (N_1 -COCH₃), 165.9 (C-5), 161.9 (C-2), 150.1 (C-4'), 149.6 (C-3'), 136.0 (C-7a''), 130.4 (C-3a''), 126.9 (C-2''), 126.2 (C-6''), 121.8 (C-1'), 124.2 (C-5''), 124.0 (C-3), 121.0 (C-6'), 119.4 (C- α), 119.1 (C-4''), 117.1 (C-7''), 115.5 (C-3''), 112.1 (C-2'), 111.5 (C-5'), 57.3 (C-6), 56.3 (C_{4'}-OCH₃), 56.3 (C_{3'}-OCH₃), 29.6 (C- β), 27.3 (N_1 -COCH₃), 24.2 (N_1'' -COCH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₂₅N₃O₆: C 65.67, H 5.30, N 8.84.

Encontrado: C 65.52, H 5.22, N 8.75.

1-Acetil-3-(3,4-metilendioxbenciliden)piperazina-2,5-diona (37)

A una solución de la piperazinadiona diacetilada **29** (1 g, 5.05 mmoles) y piperonal (796 mg, 5.3 mmoles, 1.05 eq) en DCM anhidro (25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se añade una solución 1 M de *tert*-butóxido potásico (6 ml; 6.06 mmoles; 1.2 eq). Dicha solución se agita durante 24 h., observándose la formación de un precipitado amarillo. El precipitado se filtra a vacío, y se pone en un desecador para eliminar los disolventes, obteniéndose así el compuesto **37** (1.358 mg, 4.72 mmoles, 94 % rendimiento).

P_f: 196-198 °C

IR (NaCl) ν : 1733.6 (CO), 1705.8 (CO) cm⁻¹

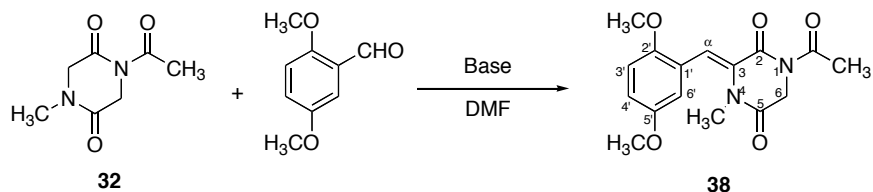
¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (sa, 1H, NH, H-4), 7.11 (s, 1H, H- α), 6.93-6.89 (m, 3H, H-2', H-5' y H-6'), 6.07 (s, 2H, H- β), 4.54 (s, 2H, H-6), 2.67 (s, 3H, COCH₃)

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 175.0 (CO-CH₃), 173.1 y 166.6 (C-5 y C-2), 147.4 y 146.5 (C-3' y C-4'), 131.9 (C-3), 125.2 (C-6'), 114.8 (C- α), 110.4 y 108.9 (C-2' y C-5'), 101.7 (C- β), 47.3 (C-6) y 25.9 (CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₄H₁₂N₂O₅: C 58.33, H 4.20, N 9.72

Encontrado: C 58.46, H 4.29, N 9.76

1-Acetil-3-(2',5'-dimetoxibenciliden)-4-metil-2,5-piperazinadiona (38)**Método A**

Una suspensión de 1-acetil-4-metil-2,5-piperazinadiona **32** (0.356 g; 2.94 mmoles) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (0.704 g; 0.236 mmoles), en un mezcla de Et₃N/DMF 4:1 (1 ml), se agita a 150° C bajo atmósfera de argón durante 2 h. A continuación se adiciona una solución de HCl 1 M (10 ml), se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (4:1) para obtener 0.117 g (18%) del compuesto **38**.

Método B

Una suspensión de 1-acetil-4-metil-2,5-piperazinadiona **32** (0.197 g; 1.159 mmoles), 2,5-dimetoxibenzaldehído (0.289 g; 1.738 mmoles; 1.5 eq) y KF soportado al 40 % sobre alúmina (464 mg), en dimetilformamida anhidra (17.4 ml), se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 19 h. A continuación, se filtra a través de celite, se lava con dimetilformamida (5 ml), se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.497 g de un crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un éter de petróleo/acetato de etilo (4:1). Se obtienen así 0.111 g, (32%) del compuesto **38** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 125-127° C

IR (NaCl,) v: 1704.5 (CO), 1626.7 (CO) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (s, 1H, H-α), 6.84 (dd, 1H, *J* = 9.1 y 2.7 Hz, H-4'), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-3'), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-6'), 4.44 (s, 2H, H-6), 3.74 y 3.70 (2 s, 2 x 3H, 2 OCH₃), 2.78 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.55 (s, 3H, CO-CH₃).

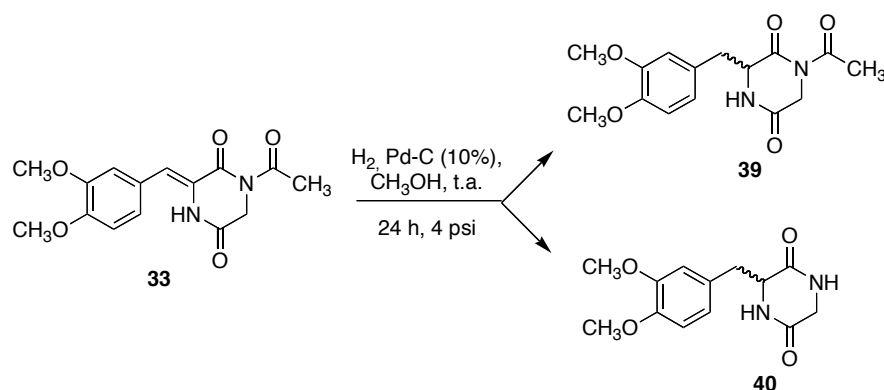
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ: 172.0 (CO-CH₃), 165.1 (C-5), 164.2 (C-2), 153.5 (C-5'), 152.2 (C-2'), 132.5 (C-3), 122.8 (C-1'), 121.5 (C-α), 116.20* (C-6'), 116.1* (C-4'), 111.9 (C-3'), 57.4 y 56.4 (2 x OCH₃), 45.71 (C-6), 34.1 (*N*-CH₃), 27.2 (CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₆H₁₈N₂O₅: C 60.37, H 5.70, N 8.80.

Encontrado: C 60.51, H 6.04, N 8.76.

Hidrogenación de 1-Acetil-3-(3,4-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazina-diona (**39** y **40**)



A una solución del compuesto insaturado **33** (5.636 g) en metanol (520 ml), se añaden 1.36 g de Pd/C al 10%. Dicha suspensión se agita en atmósfera de H_2 durante 24 h. A continuación se filtra a vacío a través de una capa de celite, que se lava con metanol (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). El conjunto de fases orgánicas se evaporan a sequedad, obteniéndose **39** (2.80 g; 47 %) y **40** (2.42 g; 45 %) ambos en forma de sólidos blancos.

Datos de **39**:

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.85-6.67 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 6.31 (1H, sa, N_4H), 4.36-4.33 (1H, m, H-3), 4.27 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-6), 3.87 y 3.84 (2 x 3H, 2 s, 2 OCH_3), 3.54 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-6a), 3.18-3.04 (2H, m, H- α), 2.59 (3H, s, CO-CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C 58.82, H 5.92, N 9.15.

Encontrado: C 58.65, H 5.71, N 8.98.

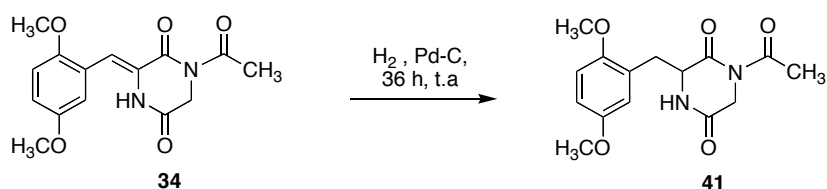
Datos de **40**:

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.85-6.67 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 6.21 y 6.13 (2 x 1H, 2 sa, N_1H y N_4H), 4.32-4.20 (1H, m, H-3), 3.86 y 3.84 (2 x 3H, 2 s, 2 OCH_3), 3.76 (1H, dd, $J = 17.4$ y 2 Hz, H-6), 3.34 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-6a), 3.18-2.97 (2H, m, H- α).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C 59.08, H 6.10, N 10.60.

Encontrado: C 58.91, H 6.01, N 10.48.

1-Acetil-3-(2,5-dimetoxibencil)-2,5-piperazinadiona (41).

A una suspensión del compuesto **34** (4.00 g; 13.2 mmoles) en metanol (380 ml) se añaden 0.97 g de Pd/C al 20%. Dicha suspensión se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 36 h. Transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío a través de una capa de celite, que se lava con metanol (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). El conjunto de fases orgánicas se evapora a presión reducida, obteniéndose 4.22 g (85%) de **41** en forma de un sólido blanco que se utiliza sin necesidad de purificación previa en la siguiente reacción.

IR (NaCl) ν : 3200.2 (NH), 1702.3 (N-CO), 1678.2 (N-CO) cm⁻¹.

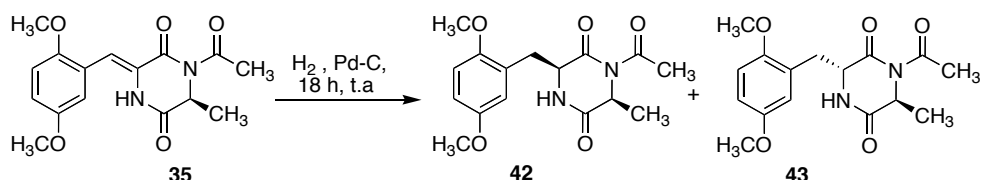
¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 6.81-6.68 (3H, m, H-3', H-4' y H-6'), 4.37-4.32 (1H, m, H-3), 4.16 (1H, d, J = 17.8 Hz, H-6), 4.04 (1H, d, J = 17.8 Hz, H-6'), 3.77 y 3.72 (2 x 3H, 2 s, 2 OCH₃), 3.32 (1H, dd, J = 13.7 y 7.8 Hz, H α), 3.03 (1H, dd, J = 13.7 y 7.8 Hz, H- α'), 2.65 (3H, s, COCH₃).

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 171.8 (C-5), 168.6 (C-2), 166.5 (COCH₃), 153.6 y 151.6 (C-2' y C-5'), 124.1 (C-1'), 117.6 (C-3'), 113.2 (C-6'), 111.5 (C-4'), 57.0 (C-3), 55.8 y 55.6 (2 OCH₃), 45.6 (C-6), 33.2 (C α), 27.1 (COCH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₅: C 58.82, H 5.92, N 9.15.

Encontrado: C 58.95, H 6.21, N 8.83.

6-Metil-3-(2,5-dimetoxibencil)-2,5-piperazinadiona (42 y 43).

A una solución del compuesto **35** (2.717 g; 8.54 mmoles) en metanol (230 ml), se adiciona Pd/C al 10% (0.627 g). La suspensión se agita en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 18 h, transcurridas las cuales se filtra a vacío a través de un lecho de celite y se lava con metanol (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Los líquidos de filtrado se evaporan a presión reducida, obteniéndose 2.942 g de un crudo de color blanco que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/CH₂Cl₂ (1:1), hasta CH₂Cl₂ puro. Se obtienen así, 2.015 g (74%) del compuesto **42** (isómero *cis*) y 0.600 g (22%) de **43** (isómero *trans*), ambos en forma de sólidos blancos.

Datos de **42**:

IR (NaCl) v: 3226.9 (NH), 1696.1 (N-CO), 1232.3 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 6.91 (sa, NH, H-4), 6.81-6.67 (3H, m, H-3', H-4' y H-6'), 4.79 (c, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-6), 4.39-4.32 (m, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (1H, dd, *J* = 13.2 y 5 Hz, H-α), 2.99 (1H, dd, *J* = 13.3 y 9.15 Hz, H-α'), 2.54 (s, 3H, COCH₃), 1.36 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, COCH₃).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 172.3 y 169.8 (C-2 y C-5), 169.2 (COCH_3), 153.8 y 152.3 (C-2' y C-5'), 124.7 (C-1'), 117.9 (C-3'), 113.2 (C-6'), 111.73 (C-4'), 57.7 (C-3), 56.0 (2 OCH_3), 52.9 (C-6), 36.7 (C α), 27.8 (COCH_3), 20.0 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 59.99, H 6.29, N 8.74.

Encontrado C 60.19, H 6.41, N 8.86.

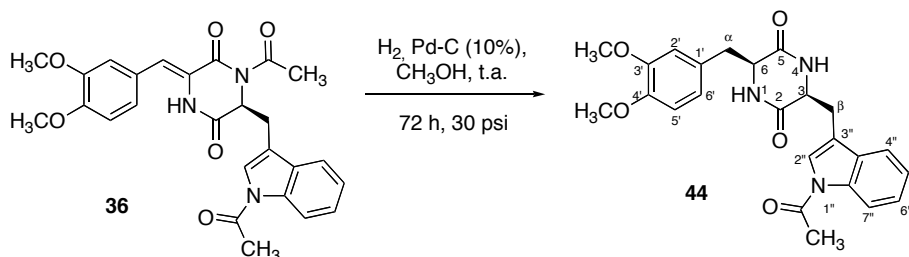
Datos de 43:

IR (NaCl) ν : 3330.7 (NH), 1702.2 (N-CO), 1226.8 (C-O), cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.86-6.71 (3H, m, H-3', H-4' y H-6'), 6.48 (sa, NH, H-4), 4.90 (c, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 4.36-4.31 (m, 1H, H-3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (1H, dd, $J = 14.0$ y 4.0 Hz, H- α), 2.94 (1H, dd, $J = 14.0$ y 8.15 Hz, H- α'), 2.49 (s, 3H, COCH_3), 1.37 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 172.0 y 169.7 (C-2 y C-5), 169.3 (COCH_3), 154.0 y 151.9 (C-2' y C-5'), 125.1 (C-1'), 118.2 (C-3'), 113.3 (C-6'), 112.1 (C-4'), 56.6 (C-3), 56.3 y 55.9 (2 OCH_3), 53.4 (C-6), 31.8 (C- α), 27.6 (COCH_3), 17.5 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$).

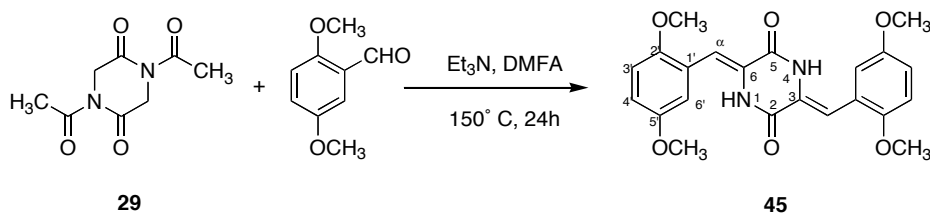
(3*S*,6*S*)-3-(1'-Acetil-3'-indolil)-6-(3,4-dimetoxibencil)-2,5-piperazinadiona (44)



A una solución del compuesto **36** (1.939 g, 4.08 mmoles) en metanol (95 ml) se adiciona Pd/C al 20% (0.315 g), y se agita, con globo, en atmósfera de H₂ durante 24 h. A continuación, se aumenta la presión de H₂ a 30 psi en un hidrogenador, y se agita la reacción a temperatura ambiente durante otras 72 h. Transcurrido ese tiempo se filtra la suspensión a vacío a través de un lecho de celite, y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido (1.425 g, 73%), que corresponde al compuesto **44**.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.41 (d, 1H, *J* = 7.81 Hz, H-2''), 7.5 (m, 1H, H-4''), 7.32 (m, 1H, H-4''), 7.32 (m, 2H, H-5'' y H-6''), 7.19 (sa, 1H, H-2''), 6.78 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5'), 6.56 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.52 (sa, 1H, NH), 6.46 (1H, dd, *J* = 8.1 y 1.9 Hz, H-6'), 6.37 (sa, 1H, NH), 4.17 (2H, m, H-3 y H-6), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (1H, dd, *J* = 14.4 y 2.9 Hz, H-β), 3.01 (1H, dd, *J* = 13.8, y 3.5 Hz, H-β'), 2.62 (s, 3H, CH₃CO), 2.35 (m, 2H, H-α y H-α').

¹³C-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 169.0 (C=OCH₃), 167.7 (C-5), 167.6 (C-2), 149.4 (C-4'), 148.9 (C-3'), 136.3 (C-7a''), 130.2 (C-3a''), 127.8 (C-2''), 125.7 (C-6''), 125.3 (C-5''), 124.1 (C-6''), 122.8 y 111.7 (C-5' y C-2'), 119.4 (C-4''), 117.1 (C-7''), 116.5 (C-1'), 113.9 (C-3''), 56.7 y 54.5 (C-3 y C-6), 56.5 (OMe), 56.4 (OMe), 40.2 (C-α), 30.7 (C-β), 24.3 (C=OCH₃).

3,6-Bis(2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (45).

Una suspensión de piperazinadiona diacetilada **29** (20 g; 0.101 moles) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (39.56 g; 0.238 moles; 2.35 eq) en trietilamina (40.4 ml), y dimetilformamida anhidra (10 ml) se agita a 150 °C, con un sistema refrigerante equipado con un tubo de cloruro cálcico. Al cabo de 2 h. se observa la evaporación parcial del disolvente y el residuo restante se redissuelve en una mezcla de Et₃N/DMF 5:1 (6 ml) y se agita a la misma temperatura durante 22 h más. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a vacío y el sólido se lava con AcOEt, obteniéndose el compuesto **45**, en forma de un sólido amarillo (40.14 g; 97 %).

P_f: 288-290 °C.

IR (NaCl) v: 3172.4 (NH), 1681.8 y 1628.4 (C₅=O y C₂=O), 1225.4 (C-O) cm⁻¹.

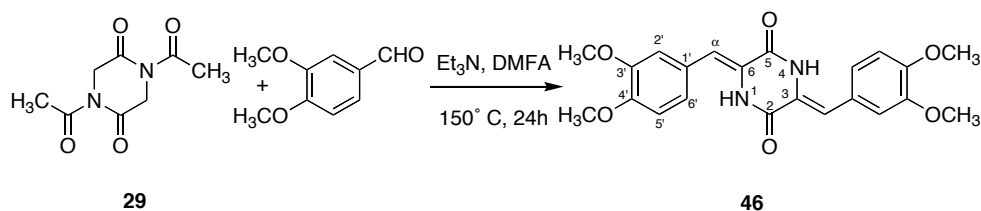
¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (1H, s, H-1), 6.90-6.84 (3H, m, H-3', H-4' y H-α), 6.78 (1H, d, *J* = 2.57 Hz, H-6'), 3.84 (3H, s, 2'-OCH₃), 3.72 (3H, s, 5'-OCH₃).

^{13}C - RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 157.3 (C-2), 154.4 (C-5'), 150.7 (C-2'), 126.3 (C-3), 123.4 (C-1'), 116.9 (C-6'), 116.2 (C-4'), 114.0* (C- α), 113.9* (C-3'), 57.1 (2'-OCH₃), 55.1 (5'-OCH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C 64.38, H 5.40, N 6.83.

Encontrado C 64.25, H 5.40, N 6.78.

3,6-Bis(3,4-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (46)

Una suspensión de piperazinadiona diacetilada **29** (10 g; 0.05 moles) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (2.152 g; 0.121 moles; 2.35 eq) en trietilamina (20.5 ml) y dimetilformamida anhidra (5.1 ml) se agita a 150 °C, en un sistema refrigerante equipado con un tubo de cloruro cálcico durante 20 h. Pasado ese tiempo la mezcla de reacción se filtra a vacío y el sólido se lava con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml), obteniéndose el compuesto **46**, en forma de un sólido amarillo (20.340 g, 0.0496 moles; 99%) .

P_f: 294-296 °C.

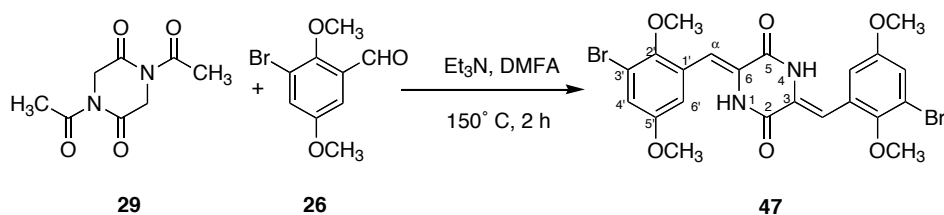
IR (KBr) ν : 3193.0 (NH), 1680.8 y 1627.6 (2 x C=O), 1245.6 (C-O) cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (s, 1H, N¹-H), 7.06 (dd, 1H, $J = 8.6$ y 1.9 Hz, H-6'), 6.99 (s, 1H, H- α), 6.97 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-5'), 6.89 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C 64.38, H 5.40, N 6.83.

Encontrado C 64.28, H 5.42, N 6.79.

3,6-Bis(3-bromo-2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (47)

Una suspensión de piperazinadiona diacetilada **29** (5.900 g; 0.03 moles) y 3-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído **26** (17.05 g; 0.0696 moles; 2.32 eq) en trietilamina (12 ml), y dimetilformamida anhidra (3 ml) se agita a 150°C en atmósfera de argón. Al cabo de 30 minutos comienza a observarse la aparición de un precipitado amarillo. Pasadas dos h. la mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava con agua, acetato de etilo y acetona, obteniéndose el compuesto **47** (11.181, 68 %) en forma de un sólido amarillo.

P_f : $272\text{--}274^\circ\text{C}$.

IR (KBr) ν : 3177.9 (NH), 1682.0 y 1631.4 (N-CO), 1224.7 (C-O) cm^{-1} .

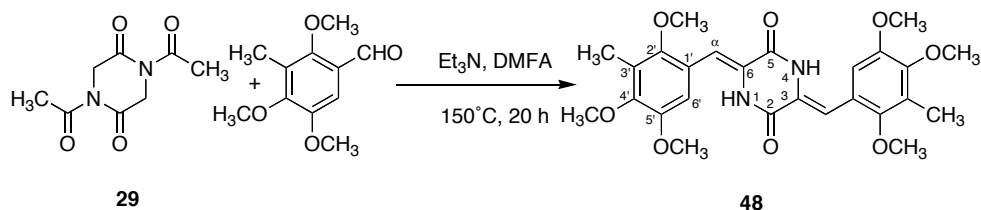
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.94 (sa, 1 H, H-1), 7.02-6.80 (m, 3H, H-4', H-6' y H- α), 3.94 y 3.82 (2 s, 2 x 3H, 2 OCH_3).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 157.4 (C-2), 154.5 (C-5'), 150.7 (C-2'), 127.0 y 126.4 (C-1' y C-3), 117.1 (C-4'), 116.2 (C-6'), 113.9 (C- α), 57.2 y 56.2 (2 x OCH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$: C 46.50, H 3.55, N 4.93.

Encontrado C 46.59, H 3.60, N 5.05.

3,6-Bis(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (48)

Una suspensión de piperazinadiona diacetilada **29** (7.022 g; 0.03546 moles) y 3-metil-2, 4, 5-trimetoxibenzaldehído (17.436 g; 0.083 moles; 2.34 eq) en trietilamina (14.16 ml), y dimetilformamida anhidra (3.6) se agita a 150 °C en atmósfera de Ar. Al cabo de 30 minutos comienza a observarse la aparición de un precipitado amarillo. Pasadas 20 h. la mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava con agua y acetato de etilo, obteniéndose el compuesto **48** (12.946 g, 0.026 mol, 74 %) en forma de un sólido amarillo.

P_f: 223-225 °C.

IR (KBr) ν : 3228.0 (NH), 1683.0 y 1645.5 (2 x N-CO), 1246.4 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.91 (s, 1 H, H- α), 6.71 (s, 1H, H-6'), 3.87 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃)

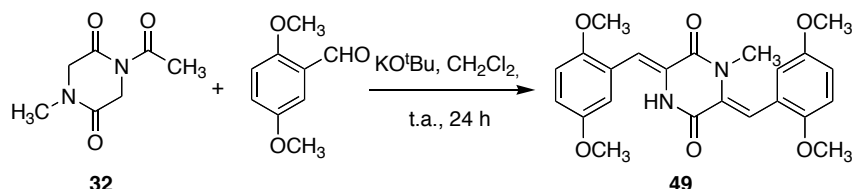
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 157.8 (C-2), 150.1, 149.6 y 149.4 (C-2', C-4', y C-5'), 127.1 (C-3'), 125.8 (C-3), 122.0 (C-1'), 114.2 (C- α), 112.6 (C-6'), 61.5, 60.8, 56.3 (C₃ OCH₃), 10.0 (C₃-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₈: C 62.64, H 6.07, N 5.62.

Encontrado

C 62.70, H 6.05, N 5.62.

3,6-Bis(2,5-dimetoxibenciliden)-1-metil-2,5-piperazinadiona(49)

A una mezcla de 1-acetil-4-metil-2,5-piperazinadiona **32** (4.364 g; 25.67 mmoles), y 2,5-dimetoxibenzaldehído (4.479 g; 26.954 mmoles; 1.05 eq) disuelta en CH₂Cl₂ anhidro (64 ml), bajo atmósfera de argón y con agitación, se añade lentamente una solución de *terc*-butóxido potásico en 2-metil-2-propanol 1M (31 ml; 31 mmoles; 1.2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. y pasado ese tiempo, se añade una solución de HCl 1M (40 ml), se separan las fases y la fase orgánica se lava con H₂O (40 ml). Cada fracción acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml) y el conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose 7.634 g (58%) del compuesto **49**, lo bastante puro para emplearse sin purificación en la siguiente etapa.

IR (NaCl) v: 3281.6 (NH), 1681.0 (N-CO), 1619.9 (N-CO), 1264.2 (C-O) cm⁻¹.

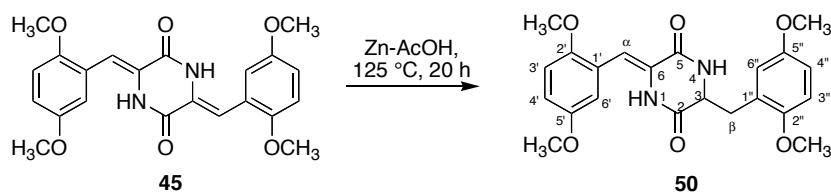
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.94 (1H, sa, NH), 7.30-6.68 (8H, m, H-α, H-β y Ar-H), 3.87, 3.78, 3.76, 3.75 (4 x 3H, 4s, 4 OCH₃), 2.97 (3H, s, N-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₃H₂₄N₂O₆: C 65.08, H 5.70, N 6.60.

Encontrado C 64.93, H 7.58, N 6.52.

**(±)-3-(2,5-Dimetoxi)bencil-6-(2,5-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazina-
diona (50)**



Una suspensión del compuesto **45** (3 g, 7.317 mmoles) y Zn en polvo (5.3 g, 81.06 moles, 11.08 eq) en ácido acético glacial (106 ml) se agita a 125 °C en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico, durante 20 h. Pasado ese tiempo, la reacción se filtra a vacío y se evapora el ácido acético obteniéndose un sólido amarillo, que se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con solución de NaHCO₃ 1 M (50 ml), extrayendo posteriormente dicha solución acuosa con más CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 3.010 g (100 %) de compuesto **50** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 169-171 °C.

IR (NaCl) v: 3225,1 (NH), 1686.4 (N-CO), 1638.9 (N-CO), 1226.2 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (1H, sa, NH, H-4), 6.90 (1H, d, *J* = 8.79 Hz, H-3'), 6.88 (1H, d, *J* = 2.58 Hz, H-6'), 6.85-6.74 (4H, m, H-4', H-4'', H-3'' y H-α), 6.73 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H-6''), 6.67 (1H, sa, N₁H), 4.51-4.45 (1H, m, H-6), 3.86 (3H, s, C₂''-OCH₃), 3.80 (3H, s, C₂'''-OCH₃), 3.78

(3H, s, C_{5'}-OCH₃), 3.69 (3H, s, C_{5''}-OCH₃), 3.51 (1H, dd, $J = 13.5$ Hz, y 4.2 Hz, H- β), 2.93 (1H, dd, $J = 13.5$ y 8.1 Hz, H- β').

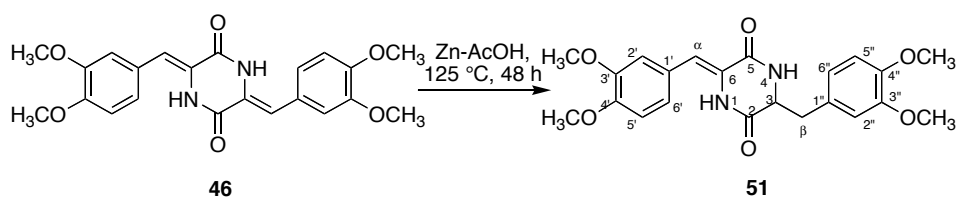
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 165.8 (C-5), 160.3 (C-2), 154.3 (C-5'), 153.9 (C-5''), 152.2 (C-2''), 150.6 (C-2'), 126.0 (C-3), 124.6 (C-1''), 123.4 (C-1'), 118.0 (C-6''), 116.7* (C-4''), 115.8 (C-6'), 114.0 (C-3'), 113.6* (C-4'), 113.3 (C- α), 111.9 (C-3''), 57.2, 56.21, 56.16 y 56.12 (4 OCH₃), 35.5 (C- β).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₆: C 64.07, H 5.87, N 6.79.

Encontrado: C 63.81, H 5.84, N 6.67.

**(±)-3-(3,4-Dimetoxi)bencil-6-(3,4-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazina-
diona (51)**



Una suspensión del compuesto **46** (5g, 12.2 mmoles) y zinc en polvo (17.67 g, 271 mmoles) en ácido acético glacial (354 ml) se agita a 125 °C durante 48 h en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico. Pasado ese tiempo, la reacción se filtra a vacío y se evapora el ácido acético, obteniéndose un sólido blanco que se disuelve en DCM y se lava con solución saturada de NaHCO₃ en agua. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida para obtener 5.020 g (100%) del compuesto **51** como un sólido blanco.

P_f: 206-208 °C.

IR (NaCl) ν : 3230.9 (NH), 1681.8 (N-CO), 1634.2 (N-CO), 1221.6 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (sa, 1H, NH, H-4), 7.07-6.66 (m, 7H, H-2', H-5', H-6', H-2'', H-5'', H-6'' y H- α), 6.51 (sa, 1H, NH, H-1), 4.43-4.39 (m, 1H, H-3), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (dd, 1H, J = 13.6 y 3.6 Hz, H- β), 3.06 (dd, 1H, J = 13.9 y 7.8 Hz, H- β).

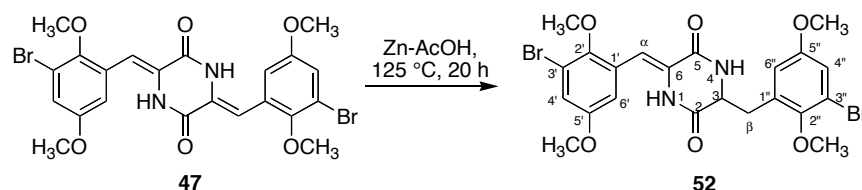
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 165.6 (C-5), 160.7 (C-2), 149.8, 149.8, 149.6 y 148.9 (C-3', C3'', C-4'' y C-4'), 127.2 (C-6), 125.7 y 124.5 (C1'' y C1'), 121.1, 116.8, 113.1, 112.2 y 111.9 (C-2', C-2'', C-5', C-5'', C-6', C-6'' y C- α), 57.6 (C-3), 56.4 y 56.3 (4 x OCH_3), 41.0 (C- β).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C 64.07, H 5.87, N 6.79.

Encontrado: C 63.81, H 5.75, N 6.69

**(±)-3-(3-bromo-2,5-dimetoxi)bencil-6-(3-bromo-2,5-dimetoxi)-
benciliden-2,5-piperazinadiona (52)**



Una suspensión del compuesto **47** (3.734 g, 6.576 mmoles) y Zn en polvo (4.76 g) en ácido acético glacial (112 ml) se agita a 125 °C en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico, durante 20 h. Pasado ese tiempo, la reacción se filtra a vacío y se evapora el ácido acético obteniéndose un sólido amarillo, que se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con solución de NaHCO₃ 1 M (50 ml), extrayendo posteriormente dicha solución acuosa con más CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 3.740 g (100 %) de compuesto **52** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 185-187 °C.

IR (NaCl) v: 3206.1 (NH), 1686.3 (N-CO), 1636.3 (N-CO), 1227.8 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz ,CDCl₃) δ: 8.94 (sa, 1 H, H-4), 7.05 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-4'), 6.94 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-4''), 6.69 (s, 1H, H-α), 6.65 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-6'), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-6''), 6.28 (s, 1H, H-1), 4.46-4.41 (m, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, 2''-OCH₃), 3.72 y 3.64 (2 s, 2 x 3H, 5'-

OCH₃ y 5''-OCH₃), 3.61 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.39 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 4.1 Hz, H- β) y 2.94 (dd, 1H, $J = 13.8$ y 8.3 Hz, H- β).

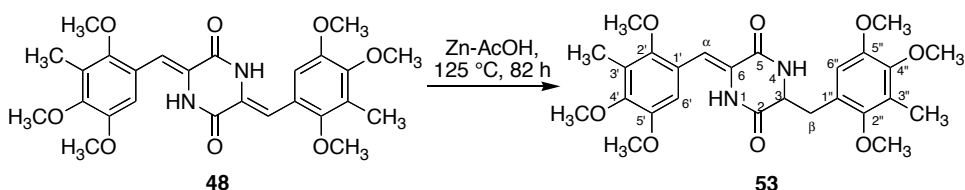
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 165.3 (C-5), 160.1 (C-2), 156.74 y 156.70 (C-5' y C-5''), 150.0 (C-2''), 147.6 (C-2'), 131.1 (C-1''), 128.8 y 127.0 (C-1' y C-6), 120.0 (C-4'), 119.2* (C-3'), 118.5 (C-4''), 118.4* (C-3''), 116.6 (C-6''), 116.2 (C-6'), 112.4 (C- α), 61.9 (2'-OCH₃), 61.6 (2''-OCH₃), 56.4 (C-3), 56.3 y 56.2 (5'-OCH₃ y 5''-OCH₃), 36.0 (C- β).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₂H₂₂Br₂N₂O₆: C 46.34, H 3.89, N 4.91.

Encontrado: C 46.23, H 3.71, N 5.01

**(±)-3-(3-Metil-2, 4, 5-trimetoxi)bencil-6-(3-metil-2, 4, 5-trimetoxi)-
benciliden-2,5-piperazinadiona (53)**



Una suspensión del compuesto **48** (4 g, 8.0 mmoles) y Zn en polvo (8.76 g, 134 mmoles) en ácido acético glacial (116 ml) se agita a 125 °C en un sistema provisto de un tubo de cloruro cálcico, durante 24 h. Entonces se añade de nuevo Zn en polvo (2.92 g), la reacción se agita de nuevo durante 24 h y se añaden otros 2.92 g de Zn. Para terminar la reacción se agita en las mismas condiciones durante 35 h más. Pasado ese tiempo, la reacción se filtra a vacío y se evapora el ácido acético obteniéndose un sólido amarillento, que se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con solución de NaHCO₃ 1 M (50 ml), extrayendo posteriormente dicha solución acuosa con más CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 3.903 g (98 %) de compuesto **53** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 142-145 °C.

IR (NaCl) ν: 3230.0 (NH), 1686.6 (N-CO), 1636.6 (N-CO), 1229.9 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.28 (sa, 1 H, H-1), 6.70 (s, 1H, H-α), 6.64 (sa, 1H, H-4), 6.61 (s, 1H, H-6'), 6.56 (1H, s, H-6''), 4.49-4.45 (m, 1H, H-

3), 3.85, 3.83, 3.77, 3.72, 3.68 y 3.58 (6 x s, 6 x 3H, 6 x OCH₃), 3.36 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 4.1 Hz, H- β), 3.02 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 7.7 Hz, H- β), 2.23 (s, 3H, 3'-CH₃), 2.18 (s, 3H, 3''-CH₃).

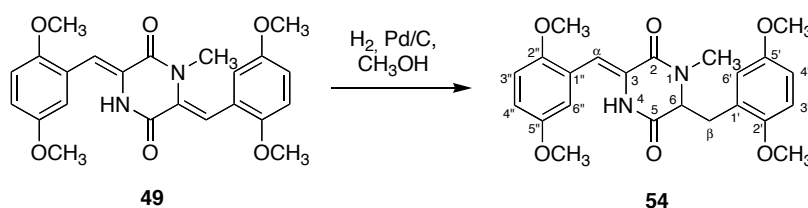
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 165.9 (C-2), 160.9 (C-5), 151.6 (C-2''), 150.0, 149.8, 149.3, 149.1 y 147.9 (C-2', C-4', C-5', C-4'' y C-5''), 126.8* (C-3'), 126.4 (C-3''), 125.5 (C-6), 123.3 (C-1''), 121.8* (C-1'), 113.7 (C- α), 112.3 (C-6'), 112.0 (C-6''), 61.4, 61.1, 60.8, 60.6, 60.56 (5 x OCH₃), 56.9 (C-3), 56.2 (OCH₃), 35.3 (C- β), 10.1 y 9.9 (3'-CH₃ y 3''-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₈: C 62.39, H 6.44, N 5.60.

Encontrado: C 62.45, H 6.52, N 5.59.

(±)-1-Metil-6-(2,5-dimetoxi)bencil-3-(2,5-dimetoxi)benciliden-2,5-piperazinadiona (54)



A una solución del compuesto **49** en metanol (500 ml) se añade Pd/C del 10% (1.86 g, 24 % en peso). Dicha suspensión se agita, en un matraz equipado con globo de H₂, durante 24 h. A continuación, se filtra a vacío a través de celite, obteniéndose 6.614 g de un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1), éter de petróleo/acetato de etilo (1:2), hasta finalizar con acetato de etilo puro. Se obtienen 2.573 g (45%) del compuesto **54** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 117-119 °C

IR (NaCl) v: 3260 (NH), 1666.6 (N-CO), 1631.8 (N-CO), 1226.1 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, sa, N₄-H), 6.89-6.75 (2H, m, H-4' y H-4''), 6.72-6.62 (2H, m, H-3' y H-3''), 6.61-6.60 (1H, m, H-6'), 6.57 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H-6''), 6.54 (1H, s, H-α), 4.28 (1H, t, *J* = 4.4 Hz, H-6), 3.79 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.73 (3H, s, 2'-OCH₃), 3.53 (3H, s, OCH₃), 3.41 (1H, dd, *J* = 13.6 y 5.2 Hz, H-β), 3.08 (3H, s, N-CH₃), 3.04 (1H, dd, *J* = 13.6 y 4.2 Hz, H-β').

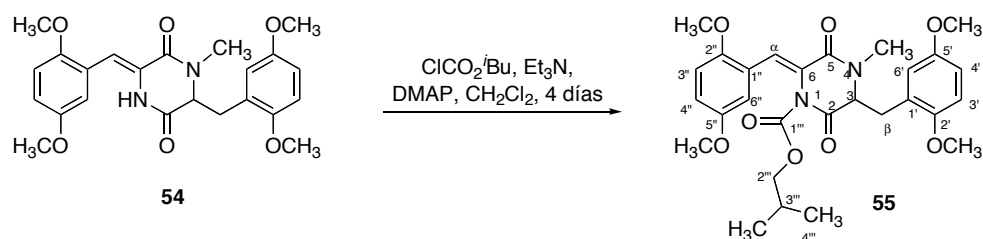
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C-5), 159.8 (C-2), 154.2 y 153.56* (C-5' y C-5''), 152.8 (C-2'), 150.6 (C-2''), 126.3 (C-3), 124.0 y 123.8 (C-1' y C-1''), 117.8 (C-6'), 116.7 (C-6''), 115.2 (C-4''), 114.0 y 113.95 (C-4' y C-3''), 112.9 (C- α), 111.3 (C-3'), 64.1 (C-6), 57.3, 56.1, 56.0 y 55.7 (4 x OCH_3), 34.1 (N- CH_3), 33.0 (C- β).

Análisis elemental (%):

-Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: C 64.78, H 6.15, N 6.57.

-Encontrado: C 64.52, H 6.09, N 6.35.

(±)-1-Isobutoxicarbonil-4-metil-3-(2,5-dimetoxibencil)-6-(2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (55).



A una solución del compuesto parcialmente deshidrogenado **54** (500 mg; 1.17 mmoles), Et_3N (0.35 ml; 2.34 mmoles; 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (286 mg; 2.34 mmoles; 2 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml), en un baño de agua-hielo, bajo atmósfera de argón y con agitación, se adiciona cloroformiato de isobutilo (0.6 ml; 4.68 mmoles; 4 eq) gota a gota durante 10 minutos. A continuación, se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita durante 25 h. más. Transcurrido ese tiempo, se enfría de nuevo la mezcla de reacción en un baño de agua-hielo y se añaden 2 eq de Et_3N (0.35 ml, 2.34 mmoles), 2 eq de 4-dimetilaminopiridina (286 mg, 2.34 mmoles), y 4 eq de cloroformiato de isobutilo (0.6 ml) gota a gota durante 10 minutos. Se deja subir de nuevo la temperatura hasta temperatura ambiente y tras 24 h. de agitación más, se repite nuevamente la adición de los tres reactivos, así como 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Después de otras 48 h. de agitación a temperatura ambiente se añade una solución de HCl 1 M (7 ml). Se separan las fases y la fase orgánica se lava con H_2O (7 ml). Cada fracción acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y el conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.961 g de un crudo, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (4:1)

hasta éter de petróleo/acetato de etilo (1:1). Se obtienen así 0.224 g (36%) del compuesto **55** en forma de un sólido amarillo.

P_f: 122-124 °C

IR (NaCl) v: 1781.7 y 1720.1 (CO-N-CO-O), 1672.3 (N-CO), 1630.7 (N-CO), 1226.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (s, 1H, H-α), 7.25* (dd, 1H, *J* = 9 y 2.7 Hz, H-4''), 6.79** (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H-6''), 6.78# (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-3''), 6.73# (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-3'), 6.70** (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-6'), 6.66* (dd, 1H, *J* = 8.6 y 2.4 Hz, H-4'), 4.33 (dd, 1H, *J* = 7.61 y 5.64 Hz, H-3), 3.8 (s, 6H, 2 x OCH₃) 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (dd, 1H, *J* = 6.94 y 6.77 Hz, H-2'''), 3.3 (dd, 1H, *J* = 13.39 y 5.62 Hz, H-β), 3.19 (dd, 1H, *J* = 12.77 y 7.67 Hz, H-β'), 3.05 (dd, 1H, *J* = 10.31 y 6.5 Hz, H-2'''), 1.58 (sept, 1H, *J* = 6.73 Hz, H-3'''), 0.73 y 0.70 (2 d, 2 x 3H, *J* = 6.7 y 6.8 Hz, H-4''').

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.0 (C-2), 162.7 (C-5), 153.8 y 153.3 (C-5' y C-5''), 152.5 (C-2'), 151.9 (C-2''), 149.8 (C-1'''), 127.1 (C-6), 124.8 (C-1'), 122.7 (C-1''), 122.5 (C-α), 118.06 (C-6'), 116.6* (C-4'), 114.4 (C-6''), 113.1* (C-4''), 112.0 y 111.4 (C-3' y C-3''), 74.0 (C-2'''), 65.4 (C-3), 56.2, 56.1, 55.8 (4 x OCH₃), 34.1 (N-CH₃), 32.9 (C-β), 27.6 (C-3'''), 19.5 y 19.2 (C-4''').

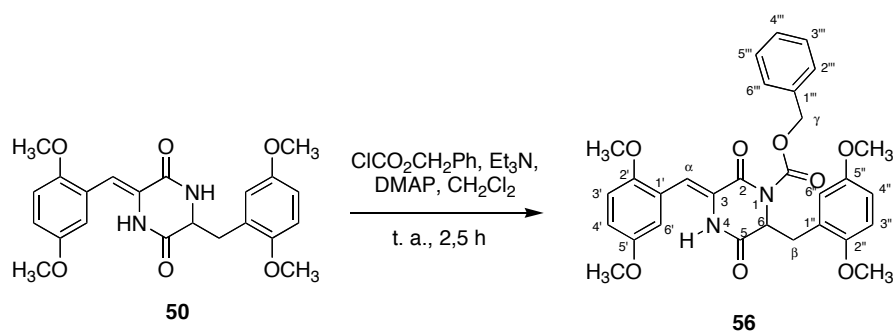
Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₈H₃₄N₂O₈, C 63.87, H 6.51, N 5.32

Encontrado

C 63.69, H 6.50, N 5.67

(±)-1-Benzoxycarbonil-6-(2,5-dimetoxibencil)-3-(2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (56)



A una solución del compuesto **50** (1.5 g, 3.64 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) en agitación, se le añade, a temperatura ambiente, trietilamina (1.103 g, 1.55 ml, 10.92 mmoles, 3 eq), 4-dimetilaminopiridina (1.334 g, 10.92 mmoles, 3 eq) y cloroformiato de bencilo (1.836 g, 1.55 ml, 3 eq). La reacción se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 30 minutos y se vuelven a adicionar otros 3 equivalentes de los tres reactivos anteriores. Al cabo de 30 min y 90 min se repite la operación dos veces más. Después de 30 min de esta última adición se adiciona una solución de HCl 1 M (30 ml), se separan las fases y la fase orgánica se lava con H_2O (30 ml). Cada fracción acuosa se extrae con CHCl_3 (2 x 20 ml) y el conjunto de fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro sódico (10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo (5,752 g), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) hasta éter de petróleo/acetato de etilo (3:2). Se obtienen así 1.45 g, (73 %) del compuesto **56** en forma de una pasta blanquecina.

IR (NaCl) ν : 3254.16 (NH), 1775.5 y 1695.9 (N-COO), 1636.1 (N-CO), 1229.5 (C-O) cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (sa, 1H, NH, H-4), 7.42 (d, 2H, J = 8.17 Hz, H-2''' y H-6'''), 7.35-7.24 (m, 3H, H-3'', H-4'' y H-5'''), 6.79 y 6.78 (2s, 2 x 1H, H-3' y H-4'), 6.62 (dd, 1H, J = 8.92 y 3.01 Hz, H-4''), 6.53 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-3'), 6.51 (d, 1H, J = 1.97 Hz, H-6'), 6.47 (s, 1H, H- α), 6.44 (1H, d, J = 2.96 Hz, H-6''), 5.32 (d, 1H, J = 12.32 Hz, H- γ), 5.22 (d, 1H, J = 13.32 Hz, H- γ') 5.09-5.08 (m, 1H, H-6), 3.73 y 3.72 (2s, 2 x 3H, C_2 -OCH₃ y C_5 -OCH₃), 3.57 (dd, 1H, J = 13.6 y 5.9 Hz, H- β), 3.43 (s, 3H, C_2 -OCH₃), 3.31 (s, 3H, C_5 -OCH₃), 2.91 (dd, 1H, J = 13.65 y 3.53 Hz, H- β').

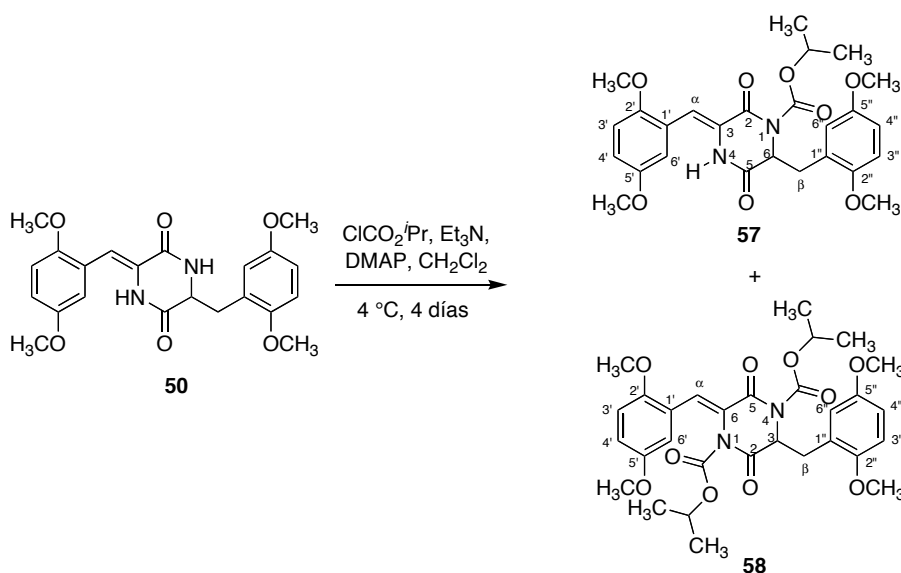
^{13}C -RMN (76 MHz, CDCl_3) δ : 165.8 (C-5), 158.9 (C-2), 154.3 (C-5'), 153.7 (C-5''), 153.1 (N-CO), 152.8 (C-2''), 150.5 (C-2'), 135.5 (C-1'''), 129.0 (C-3''' y C-5'''), 128.9 (C-4'''), 128.7 (C-2''' y C-6'''), 126.1 (C-3), 123.6 (C-1''), 123.3 (C-1'), 117.3 (C-6''), 116.9 (C-6'), 116.2 (C- α), 116.1 (C-3' o C-4'), 114.8 (C-4''), 114.2 (C-3' o C-4'), 111.4 (C-3''), 69.3 (C- γ), 60.4 (C-6), 57.4 y 56.1 (C_2 -OCH₃ y C_5 -OCH₃), 55.7 (C_2 -OCH₃), 55.5 (C_5 -OCH₃), 33.4 (C- β).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$: C 65.92, H 5.53, N 5.13

Encontrado: C 65.88, H 5.41, N 5.20.

Activación del compuesto 50 con cloroformiato de isopropilo para dar (\pm)-6-(2,5-dimetoxibencil)-3-(2,5-dimetoxibenciliden)-1-isopropiloxi carbonil-2,5-piperazinadiona (57) y (\pm)-3-(2,5-dimetoxibencil)-6-(2,5-dimetoxibenciliden)-1,4-bis(isopropiloxycarbonil)-2,5-piperazinadiona (58).



A una solución del compuesto parcialmente deshidrogenado **50** (2 g, 4.85 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.623 g, 5.097 mmoles, 1.05 eq), en CH_2Cl_2 anhidro (40 ml) en baño de agua-hielo y bajo atmósfera de argón con agitación, se adiciona Et_3N (0.514 g, 0.7 ml, 5.097 mmoles, 1.05 eq). A continuación, se añade gota a gota una solución 1 M de cloroformiato de isopropilo en hexano (5.097 mmoles, 5.1 ml, 1.05 eq) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 4 °C durante 96 h. y pasado este tiempo se adiciona una solución de HCl 1M (10 ml). Se separan las fases y la fase orgánica se lava con H_2O (10 ml). Cada fracción acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y el conjunto de fases orgánicas se lava con solución saturada de

NaCl (10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (4:1), éter de petróleo/acetato de etilo (2:1), hasta acetato de etilo/metanol (9:1), obteniéndose 1.100 g (46%, 78% sobre compuesto de partida recuperado) del compuesto de monoaddición **57** (en forma de sólido amarillo) y 0.162 g (6%, 9% sobre compuesto de partida recuperado) del compuesto de adición doble **58** (un aceite amarillo), y 0.764 g de compuesto de partida sin reaccionar.

Datos de **57**

P_f: 105-107 °C

IR (NaCl) v: 3249.7 (NH), 1773.4 y 1695.8 (CO-N-COO), 1636.5 (N-CO), 1229.5 (C-O)

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (sa, 1H, H-4), 6.69 (s, 1H, H-4'), 6.68 (s, 1H, H-3'), 6.53 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 2.8 Hz, H-4''), 6.47 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-3''), 6.42 (sa, 1H, H-6'), 6.38 (s, 1H, H-α), 6.36 (d, 1H, *J* = 2.8, H-6''), 5.00-4.91 (m, 2H, CH(CH₃)₂ y H-6), 3.63 (s, 3H, C₅'-OCH₃), 3.62 (s, 3H, C₂'-OCH₃), 3.49 (s, 3H, C₅'-OCH₃), 3.46 (dd, 1H, *J* = 13.6 y 5.7 Hz, H-β) 3.23 (s, 3H, C₂'-OCH₃), 2.80 (dd, 1H, *J* = 13.7 y 3.7 Hz, H-β'), 1.21 y 1.17 (2 d, 2 x 3H, *J* = 6.45 Hz, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ: 166.0 (C-5), 159.0 (C-2), 154.2 (C-5'), 153.6 (C-5''), 152.8 (C-2''), 152.4 (N-CO₂Pr), 150.5 (C-2'), 126.2 (C-3), 123.67 (C-1''), 123.2 (C-1'), 117.4 (C-6''), 116.8 (C-6'), 116.0 (C-α),

115.9 (C-3'), 114.6 (C-4''), 114.1 (C-4'), 111.4 (C-3''), 71.9 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 60.2 (C-6), 57.3 ($\text{C}_{2'''}\text{-OCH}_3$), 56.1 ($\text{C}_{5'''}\text{-OCH}_3$), 55.9 ($\text{C}_{5'}\text{-OCH}_3$), 55.4 ($\text{C}_{2'}\text{-OCH}_3$), 33.4 (C- β), 22.2 y 22.1 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$: C 62.64, N 6.07, H 5.62

Encontrado: C 62.60, H 6.05, N 5.56.

Datos de 58

IR (NaCl) v: 1779.6 y 1725.8 (CO-N-COO), 1630.4 (N-CO), 1229.0 (C-O)

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (s, 1H, H- α), 6.91-6.86 (m, 2H, H-6' y H-4''), 6.81 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3''), 6.74-6.67 (m, 2H, H-6'' y H-3'), 6.61 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, y 2.4 Hz, H-4'), 5.28 (dd, 1H, $J = 7.4$ y 6.0 Hz, H-3), 5.03-4.93 (m, 1H, Hz, $\text{N}^4\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 4.62-4.52 (m, 1H, $\text{N}^1\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 3.80 y 3.79 (2 s, 2 x 3H, $\text{C}_{2'}\text{-OCH}_3$ y $\text{C}_{5'}\text{-OCH}_3$), 3.75 (s, 3H, $\text{C}_{2'''}\text{-OCH}_3$), 3.53 (s, 3H, $\text{C}_{5'''}\text{-OCH}_3$), 3.40 (dd, 1H, $J = 13.5$ y 5.9 Hz, H- β), 3.21 (dd, 1H, $J = 13.5$ y 7.4 Hz, H- β'), 1.28 y 1.20 (2 d, 2 x 3H, $J = 6.2$ Hz, $\text{N}^4\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.06 y 0.66 (2 d, 2 x 3H, $J = 6.3$ Hz, $\text{N}^1\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 166.3 (C-2), 162.1 (C-5), 153.7 y 153.6 (C-5' y C-5''), 152.5 y 152.4 (C-2' y C-2''), 151.7 y 148.7 (2 $\underline{\text{CO}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 127.3 (C- α), 125.7 (C-6), 124.6 (C-1'), 122.6 (C-1''), 118.1 (C-6''), 117.7 (C-6'), 114.1 (C-4''), 113.0 (C-4'), 112.4 (C-3''), 111.4 (C-3'), 72.6 y 72.1 ($\text{N}^1\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$ y $\text{N}^4\text{CO}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 61.2 (C-6), 56.5 ($\text{C}_{2'}\text{-OCH}_3$), 56.1 ($\text{C}_{2'''}\text{-OCH}_3$), 56.0 y 56.6 ($\text{C}_{5'}\text{-OCH}_3$ y $\text{C}_{5'''}\text{-OCH}_3$), 22.1

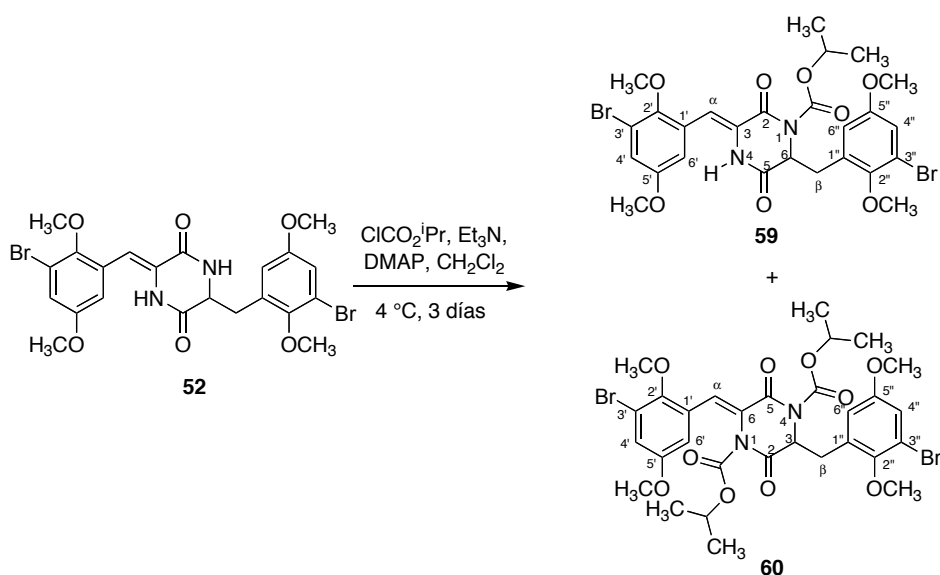
(N⁴CO₂CH(CH₃)₂), 21,91, y 21,88 (N^{1,4}CO₂CH(CH₃)₂), 20.8
(N¹CO₂CH(CH₃)₂)

Análisis elemental (%):

Calculado para C₃₀H₃₆N₂O₁₀: C 61.63, H 6.21, N 4.79

Encontrado: C 61.64, H 5.99, N 4.49

Activación del compuesto 52 con cloroformiato de isopropilo para dar (\pm)-6-(3-bromo-2,5-dimetoxibencil)-3-(3-bromo-2,5-dimetoxi benciliden)-1-isopropiloxycarbonil-2,5-piperazinadiona (59) y (\pm)-3-(3-bromo-2,5-dimetoxibencil)-6-(3-bromo-2,5-dimetoxi benciliden)-1,4-bis(isopropiloxycarbonil)-2,5-piperazinadiona (60).



A una solución del compuesto parcialmente deshidrogenado **52** (3.34 g, 5.89 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.791 g, 6.479 mmoles, 1,1 eq), en CH_2Cl_2 anhidro (43 ml) en baño de agua-hielo y bajo atmósfera de argón con agitación, se adiciona Et_3N (0.807 g, 1.1 ml, 8.00 mmoles, 1.35 eq). A continuación, se añade gota a gota una solución 1 M de cloroformiato de isopropilo en hexano (6.479 mmoles, 6.5 ml, 1.1 eq) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 10 °C durante 72 h. y pasado este tiempo se adiciona una solución de HCl 1M (10 ml). Se separan las fases y la fase orgánica se lava con H_2O (10 ml). Cada fracción acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y el conjunto de fases orgánicas se lava con solución saturada de NaCl (10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a

presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo 3.5:1), éter de petróleo/acetato de etilo (2:1), hasta acetato de etilo/metanol (9:1), obteniéndose 3.090 g (80%) del compuesto de monoadición **59** (en forma de sólido amarillo) y 0.205 g (5%) del compuesto de adición doble **60** (un aceite amarillo).

Datos de **59**:

P_f: 75-77 °C

IR (NaCl) v: 3246.1 (NH), 1773.5 (CO-N-CO-O), 1698.5 (N-CO), 1637.3 (N-CO), 1231.2 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.72 (sa, 1 H, H-4), 7.04 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-4'), 6.84 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-4''), 6.59 (s, 1H, H-α), 6.58 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-6'), 6.40 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-6''), 5.10-5.00 (m, 2H, H-3 y COOCH(CH₃)₂), 3.76 (s, 3H, C₂'-OCH₃), 3.63 y 3.43 (2 s, 2 x 3H, C₅'-OCH₃ y C₅''-OCH₃), 3.43 (s, 3H, C₂''-OCH₃), 3.37 (dd, 1H, *J* = 13.6 y 5.9 Hz, H-β) y 3.06 (dd, 1H, *J* = 13.6 y 4.3 Hz, H-β), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, COOCH(CH₃)₂), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, COOCH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ: 165.5 (C-5), 158.8 (C-2), 156.6 y 156.3 (C-5' y C-5''), 152.5 (COOCH(CH₃)₂), 150.5 (C-2''), 147.7 (C-2'), 130.2 (C-1''), 128.4 y 127.3 (C-1' y C-3), 120.3 (C-4'), 119.5* (C-3'), 119.0 (C-4''), 118.1* (C-3''), 116.3 (C-6''), 116.1 (C-6'), 115.0 (C-α), 72.7

(COOCH(CH₃)₂), 62.1 (C₂'-OCH₃), 61.3 (C₂''-OCH₃), 60.2 (C-6), 56.3 y 55.8 (C₅'-OCH₃ y C₅''-OCH₃), 34.8 (C-β), 22.1 (COOCH(CH₃)₂).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₂₈Br₂N₂O₈: C 47.58, N 4.27, H 4.30

Encontrado: C 47.71, H 4.33, N 4.25.

Datos de 60:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.40 (s, 1H, H-α), 7.06 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-4'), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-4''), 6.80 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-6'), 6.55 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-6''), 5.19-5.15 (m, 1H, H-3), 5.14-5.00 y 4.68-4.58 (2 m, 2 x 1H, 2 x COOCH(CH₃)₂), 3.78 (s, 3H, C₂''-OCH₃), 3.71 y 3.66 (2 s, 2 x 3H, C₅'-OCH₃ y C₅''-OCH₃), 3.62 (s, 3H, C₂'-OCH₃), 3.28-3.2 (m, 2H H-β), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, COOCH(CH₃)₂), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz COOCH(CH₃)₂), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz COOCH(CH₃)₂) y 0.86 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz COOCH(CH₃)₂).

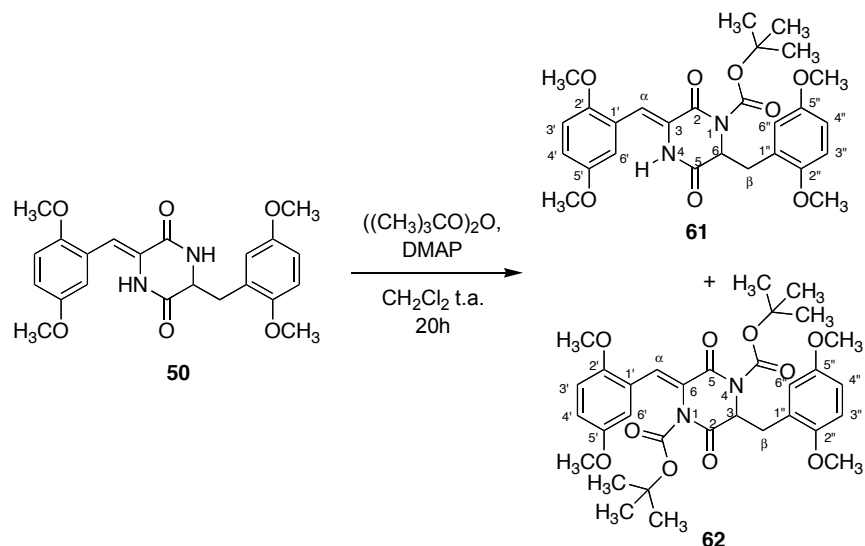
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ: 165.1 (C-5), 160.9 (C-2), 156.6 y 156.4 (C-5' y C-5''), 152.1 (COOCH(CH₃)₂), 150.3 (C-2''), 150.0 (COOCH(CH₃)₂), 148.8 (C-2'), 130.3 (C-1''), 128.2 y 126.7 (C-1' y C-6), 126.2 y 122.5 (C-4' y C-4''), 118.54* (C-3'), 118.50 (C-6''), 118.1* (C-3''), 116.7 (C-6') y 111.2 (C-α), 73.3 y 73.0 (2 COOCH(CH₃)₂), 62.7 (C₂'-OCH₃), 61.5 (C₂''-OCH₃), 61.4 (C-3), 56.2 y 56.0 (C₅'-OCH₃ y C₅''-OCH₃), 33.9 (C-β), 22.1, 21.9, 21.8 y 21.2 (COOCH(CH₃)₂).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₃₀H₃₄Br₂N₂O₁₀: C 48.53, N 3.77, H 4.62

Encontrado: C 48.61, N 3.70, H 4.55.

Activación del compuesto 50 con dicarbonato de *diterc*butilo: síntesis de (\pm)-1-*terc*-butiloxicarbonil-6-(2,5-dimetoxibencil)-3-(2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (61) y (\pm)-1,4-bis-(*terc*-butiloxicarbonil)-3-(2,5-dimetoxibencil)-6-(2,5-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (62)



Una solución del compuesto **50** (1 g, 2.427 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0.150 g, 1.23 mmoles) y dicarbonato de *diterc*butilo (530 mg, 2.427 mmoles, 1 eq) en DCM seco (31 ml) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 20 h. Pasado ese tiempo se adiciona agua (10 ml) y se extrae con CHCl_3 (3 x 15 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_3 anhidro, se evapora y se purifica mediante cromatografía en alumina con acetato de etilo, obteniendo así 0.792 g (64%) del compuesto **61** en forma de un aceite que cristaliza con el tiempo y 0.275 g (18%) del compuesto **62** (6-(2,5-dimetoxi)benciliden-3-(2,5-dimetoxi)bencil-1,4-di-*terc*-butiloxicarbonil-2,5-piperazinadiona) en forma de una pasta amarilla y se recuperan 0.203 g (20%) del compuesto de partida **50** sin reaccionar. Si

la purificación se lleva a cabo en una columna de gel de sílice, parte del compuesto **61** se transforma en el compuesto **63** (3-(2,5-dimetoxi)benciliden-6-(2,5-dimetoxi)bencil-1-etoxicarbonil-2,5-piperazinadiona), en una reacción con el acetato de etilo catalizada por la acidez del gel de sílice.

Datos de 61:

IR (NaCl) ν : 3253.8 (NH), 1772.9 (CO-N-CO-O), 1695.9 (N-CO), 1636.8 (N-CO), 1282.7 y 1231.2 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (sa, 1H, H-4), 6.89-6.88 (m, 2H, ArH), 6.76-6.55 (m, 5H, ArH), 5.11-5.07 (m, 1H, H-6), 3.84 y 3.83 (2 s, 2 x 3H, C_5'' y C_2''' -OCH₃), 3.70 (s, 3H, C_5' -OCH₃), 3.64 (dd, $J = 13.5$ y 5.6 Hz, 1H, H- β), 3.43 (s, 1H, C_2' -OCH₃), 2.99 (dd, $J = 13.6$ y 4.1 Hz, 1H, H- β'), 1.58 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 166.2 (C-5), 159.3 (C-2), 154.2 (C-5''), 153.6 (C-5'), 152.8 (C-2''), 151.1 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 150.5 (C-2'), 126.4 (C-3), 123.8 (C-1''), 123.4 (C-1'), 117.4 (C-6''), 116.9 (C-6'), 116.0 y 115.9 (C- α y C-3'), 114.7 (C-4''), 114.2 (C-4'), 111.5 (C-3''), 84.0 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 60.3 (C-6), 57.5 (C_2''' -OCH₃), 56.1 y 55.9 (C_5'' y C_5' -OCH₃), 55.5 (C_2' -OCH₃), 33.6 (C- β), 28.4 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$: C 63.27, H 6.29, N 5.47

Encontrado: C 63.24, H 6.25, N 5.40.

Datos de 62:

IR (NaCl) ν : 1775.4 (CO-N-CO-O), 1692.3 (N-CO), 1636.5 (N-CO), 1284.3 y 1229.4 (C-O) cm^{-1}

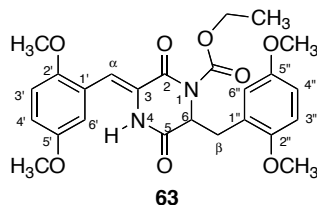
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (s, 1H, H- α), 6.84-6.47 (m, 7H, ArH), 5.13-5.01 (m, 1H, H-3), 3.70, 3.69, 3.67, 3.64, 3.63, 3.44 (6 x s, 12H, 4 x OCH_3), 3.26 (dd, $J = 13.5$ y 5.5 Hz, 1H, H- β), 3.11 (dd, $J = 13.4$ y 8.0 Hz, 1H, H- β), 1.47, 1.44, 1.37, 1.36, 1.31, 1.19 y 0.96 (7 x s, 18 H, 2 x $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 166.6 y 162.4 (C-5 y C-2), 153.8, 153.7, 152.6, 152.5, 152.3, 151.8, 150.2 y 147.3 (C-5'', C-5', C-2'', C-2' y 2 x $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 126.9 (C- α), 126.4, 125.5, 125.4, 124.7 y 122.7 (C-1'', C-1' y C-6), 118.0, 117.6, 115.9, 114.3, 113.9, 112.9, 112.3, 111.8, 111.3 (C-6'', C-6', C-3'', C-3', C-4'' y C-4'), 84.6, 84.1 y 84.0 (2 x $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 61.9 y 61.4 (C-3), 56.3, 56.1, 56.0, 55.9, 55.8, 55.6 (4 x OCH_3), 32.9 (C- β), 28.3, 28.2, 28.0, 27.8, 27.7 y 27.3 (2 x $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C 62.73, H 6.58, N 4.57.

Encontrado: C 63.80, H 6.65, N 4.55.

Datos de 63:

IR (NaCl) ν : 3250.5 (NH), 1775.0 (CO-N-CO-O), 1694.0 (N-CO), 1636.2 (N-CO), 1226.8 (C-O) cm^{-1}

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (sa, 1 H, H-4), 6.94-6.56 (m, 7H, Ar-H y H- α), 5.19-5.16 (m, 1H, H-6), 4.40 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.69-3.63 (m, 1H, H- β), 3.43 (OCH_3), 3.02 (dd, 1H, $J = 13.6$ y 3.6 Hz, H- β), 1.41 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

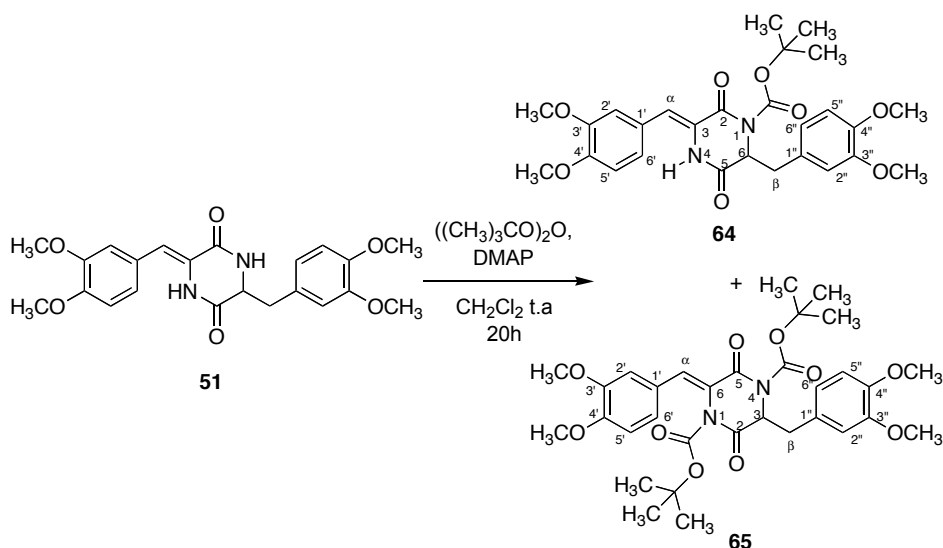
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C-5), 159.0 (C-2), 154.1 (C-5''), 153.6 (C-5'), 153.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 152.8 (C-2''), 150.6 (C-2'), 126.1 (C-3), 123.7 (C-1''), 123.2 (C-1'), 117.5 (C-6''), 116.7 (C-6'), 116.0 (C- α y C-3'), 114.6 (C-4''), 114.0 (C-4'), 111.4 (C-3''), 63.8 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 60.3 (C-6), 57.3 (C-2''- OCH_3), 56.1 y 55.9 (C-5'' y C-5'- OCH_3), 55.4 (C-2'- OCH_3), 33.4 (C- β), 14.7 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$: C 61.97, H 5.83, N 5.78

Encontrado: C 61.90, H 5.75, N 5.70

Activación del compuesto 51 con dicarbonato de *diterc*butilo: preparación de (±)-1-*Terc*-butiloxicarbonil-6-(3,4-dimetoxi)bencil-3-(3,4-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (64) y (±)-1,4-Bis-*terc*-butiloxicarbonil-3-(3,4-dimetoxibencil)-6-(3,4-dimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (65)



Una solución del compuesto **51** (12.123 g, 29.42 mmoles), 4-dimetilamino piridina (1.816 g, 14.86 mmoles) y dicarbonato de *diterc*butilo (5.6 g, 25.6 mmoles, 0.9 eq) en DCM seco (370 ml) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 20 h. A continuación la reacción se corta mediante la adición de agua, y se extrae con CHCl_3 . El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_3 anhidro, se evapora y se purifica mediante cromatografía en alumina con acetato de etilo, obteniéndose así 8.85 g (68 %) del compuesto **64** en forma de un sólido amarillo, 3.11 g (20%) del compuesto **65** en forma de una pasta de color amarillo intenso y 2.80 g del compuesto de partida **51** sin reaccionar. Si la purificación se hace en una columna de gel de sílice en lugar de hacerla en alúmina, parte del compuesto

64 reacciona con el acetato de etilo utilizado como eluyente en una reacción catalizada por la acidez de la sílice para dar el compuesto **66**.

Datos de **64**:

P_f: 71-73 °C

IR (NaCl) v: 3290.1 (NH), 1772.0 (CO-N-CO-O), 1699.0 (N-CO), 1636.7 (N-CO), 1239.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (sa, 1H, N⁴-H), 6.55 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar-H), 6.47 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 1.6 Hz, H-6''), 6.40-6.36 (m, 3H, Ar-H), 6.32-6.30 (m, 2H, Ar-H), 4.73 (t, 1H *J* = 4.6 Hz, H-6), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 3H, C₃'', OCH₃), 2.98 (dd, 1H, *J* = 14.0 y 4.9 Hz, H-β), 2.88 (dd, *J* = 14.0 y 4.6 Hz, 1H, H-β'), 1.27 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃)

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ: 166.3 (C-5), 159.7 (C-2), 151.4 (C-3''), 149.9 (COOC(CH₃)₃), 149.5, 149.2 y 149.0 (C-3', C-4' y C-4''), 126.7 (C-1''), 125.6 (C-1'), 124.6 (C-3), 123.0 (C-6''), 121.4 (C-6'), 119.5 (C-α), 113.8 (C-2''), 112.4, 111.9 y 111.5 (C-2', C-5' y C-5''), 84.7 (COOC(CH₃)₃), 60.7 (C-6), 56.2, 56.1 y 56.0 (4 x OCH₃), 39.3 (C-β), 28.3 (COOC(CH₃)₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₇H₃₂N₂O₈: C 63.27, H 6.29, N 5.47

Encontrado: C 63.20, H 6.23, N 5.43

Datos de 65:

IR (NaCl) v: 1777.6 (C=O), 1693.0 (C=O), 1263.0 y 1239.1 (C-O) cm^{-1} .

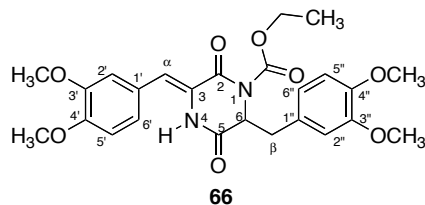
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (s, 1H, H- α), 6.94 (dd, 1H, $J = 8.4$ y 1.9 Hz, H-6'), 6.88-6.76 (m, 2H, H-2' y H-5'), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.1$ y 1.9 Hz, H-6''), 6.53 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-2''), 6.47 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5''), 5.10 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-3), 3.84 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 2.12 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, H- β), 1.38 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 165.8 (C-5), 161.5 (C-2'), 149.6 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 149.0, 147.9, 147.8 y 147.3 (C-3', C-3'', C-4' y C-4''), 146.1 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 130.7 (C- α), 125.9 (C-1'), 124.7 y 122.8 (C-1' y C-6), 122.7 (C-6''), 120.3 (C-6'), 111.6 (C-2''), 110.7 (C-5''), 110.6 y 110.4 (C-2' y C-5'), 83.9 y 83.4 (2 x $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 61.1 (C-3), 55.0, 54.9, 54.8 y 54.6 (4 x OCH_3), 37.0 (C- β), 26.8 y 26.2 (2 x $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C 62.73, H 6.58, N 4.57

Encontrado: C 62.82, H 6.61, N 4.50.

Datos de 66:

IR (NaCl) ν : 3264.2 (NH), 1771.1 (CO-N-CO-O), 1694.2 (N-CO), 1632.6 (N-CO), 1243.0 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (sa, 1H, $\text{N}^4\text{-H}$), 6.85 (d, 1H $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.79-6.58 (m, 6H, Ar-H y H- α), 4.73 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 4.41 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3) 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80-3.78 (m, 1H, H- β), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, C_3 , OCH_3), 3.25 (d 1H, $J = 3.9$ Hz, H- β), 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

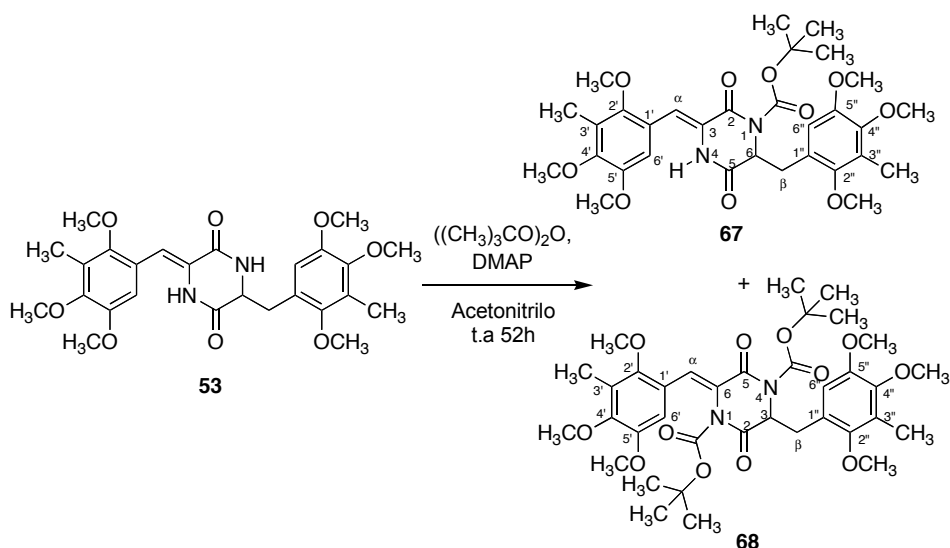
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 166.0 (C-5), 159.7 (C-2), 153.3 (C-3''), 150.1, 149.8, 149.3 y 149.1 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, C-3', C-4' y C-4''), 126.6 (C-1''), 125.5 (C-1'), 124.6 (C-3), 123.2 (C-6''), 121.2 (C-6'), 119.7 (C- α), 113.8 (C-2''), 112.3, 111.9 y 111.6 (C-2', C-5' y C-5''), 64.5 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 60.9 (C-6), 56.4, 56.3, 56.21 y 56.18 (4 x OCH_3), 39.4 (C- β), 14.6 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$: C 61.97, H 5.83, N 5.78

Encontrado: C 62.09, H 5.94, N 5.59.

Activación del compuesto 53 con dicarbonato de *diterc*butilo: preparación de (\pm)-1-*terc*-butiloxicarbonil-6-(3-metil-2,4,5-trimetoxi) bencil-3-(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (67) y (\pm)-1,4-bis-*terc*-butiloxicarbonil-3-(3-metil-2,4,5-trimetoxibencil)-6-(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)-2,5-piperazinadiona (68)



Una solución del compuesto **53** (0.2g, 0.427 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (30 mg) y dicarbonato de *diterc*butilo (96.5 mg, 0.442 mmoles, 1,1 eq) en acetonitrilo seco se agita a 4° C y en atmósfera de Ar durante 52 h. Transcurrido ese tiempo se añade H₂O y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y evaporan a presión reducida. De esta forma se obtiene una pasta que se purifica mediante cromatografía en columna comenzando con acetato de etilo: éter de petróleo (1:4) y aumentando la polaridad hasta llegar a acetato de etilo: metanol (9:1).

Así se obtiene el compuesto de monoaddición **67** (188.1g, 0.313 mmoles, 77 %) en forma de un sólido amarillo, el compuesto de adición doble **68** (26.3 g,

0.0376 mmoles, 9 %) y se recupera el compuesto de partida **53** sin reaccionar (26.6 g, 0.053 mmoles, 13 %).

Datos de 67:

P_f: 133-135 °C

IR (NaCl) ν : 3376.4 y 3354.1 (NH), 1770.5 (CO-N-CO-O), 1693.5 (N-CO), 1241.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 9.00 (sa, 1H, H-4), 6.42 (s, 1H, H- α), 6.34 (s, 1H, H-6'), 6.17 (1H, s, H-6''), 4.96 (t, 1H, J = 4.1 Hz H-6), 3.87, 3.74, 3.63, 3.50 y 3.42 (5 s, 5 x 3H, 5 OCH₃), 3.34 (dd, 1H, J = 13.6 y 5.6 Hz, H- β), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (dd, 1H, J = 13.6 y 3.6 Hz, H- β), 2.11 y 1.94 (2 s, 2 x 3H, C₃'-CH₃ y C₃''-CH₃), 1.49 (s, 9H, CO₂C((CH₃)₃)).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 166.4 (C-2), 159.4 (C-5), 152.3* (C-2''), 151.5, 149.8, 149.5, 149.0 y 148.9 (C-4'', C-2', C-4' y C-5'), 148.1* (C-5''), 126.2, 126.1, 125.8, 122.4 y 121.7 (C-3, C-1', C-1'', C-3' y C-3''), 116.2 (C- α), 112.4 (C-6'), 112.2 (C-6''), 61.6, 60.7 y 60.6 (3 x OCH₃), 60.5 (C-6), 60.3, 55.9 y 55.4 (3 x OCH₃), 33.6 (C- β), 28.3 (CO₂C((CH₃)₃)), 9.9 y 9.8 (C₃'-CH₃ y C₃''-CH₃).

Análisis:

Calculado para C₃₁H₄₀N₂O₁₀: C 61.99, H 6.71, N 4.66

Encontrado: C 61.86, H 6.59, N 4.59

Datos de 68:

P_f: 145-147 °C

IR (NaCl) v: 1779.7 y 1724.0 (CO-N-CO-O), 1626.8 (N-CO), 1224.0 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.22 (s, 1H, H-α), 6.90 (s, 1H, H-6'), 6.32 (s, 1H, H-6''), 5.04 (t, 1H, J = 5.9 Hz H-3), 3.80, 3.67, 3.65, 3.56, 3.48 y 3.45 (6 s, 6 x 3H, 6 OCH₃), 3.16-3.11 (m, 2H, H-β), 2.06 (s, 3H, C₃'-CH₃), 1.73 (s, 3H, C₃''-CH₃), 1.40 y 1.00 (2 s, 2 x 9H, CO₂C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ: 166.3 (C-2), 162.5 (C-5), 152.9 (C-2'), 151.4* (Boc-CO), 151.0 (C-2''), 150.2 (C-4'), 149.6* (Boc-CO), 149.4 (C-5'), 148.0 (C-5''), 147.8 (C-4''), 126.2 (C-α), 126.13 (C-6), 126.11* (C-3'), 125.2 (C-3''), 122.7 (C-1''), 121.6* (C-1'), 112.5 (C-6''), 109.0 (C-6'), 85.0 y 84.6 (COOC(CH₃)₃), 62.7 (C-3), 61.8, 61.1, 60.7, 60.3, 56.2 y 56.0 (6 x OCH₃), 32.9 (C-β), 28.3 y 27.7 (CO₂C(CH₃)₃), 9.9 y 9.7 (C₃'-CH₃ y C₃''-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₃₆H₄₈N₂O₁₂: C 61.70, H 6.90, N 4.00

Encontrado: C 61.79, H 6.93, N 3.92

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibenciliden)-11-isopropiloxicarbonil[3]benzazocin-4-ona (69).**



A una solución del compuesto **57** (2.738 g; 5.5 mmoles) en THF anhidro (81 ml) en baño de agua-hielo, bajo atmósfera de argón y con agitación, se adiciona una solución 1 M de hidruro de litio y *tert*-butoxido de aluminio en THF (27.5 ml, 5 eq) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a 4 °C durante 15 h. y transcurrido ese tiempo, se añade una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). El precipitado formado se filtra a través de celite, y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. A continuación se evapora el disolvente, y el crudo de la reacción se disuelve inmediatamente en ácido fórmico (3 ml) y se calienta a 75 °C en atmósfera de argón durante 2 h.

La reacción se vierte sobre agua, se basifica con Na_2CO_3 y se extrae con CHCl_3 (3 x 40 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose 1.98 g (73 %) del compuesto

ciclado **69**, como un sólido, que puede purificarse por precipitación con hidrato de hidracina a partir de una disolución en DMF, o bien, en cromatografía en gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/éter de petróleo (1: 3) hasta AcOEt/éter de petróleo (1: 1).

P_f: 214-216 °C

IR (NaCl) v: 3249.6 (NH), 1686.2 (CO), 1226.9 (C-O) cm⁻¹

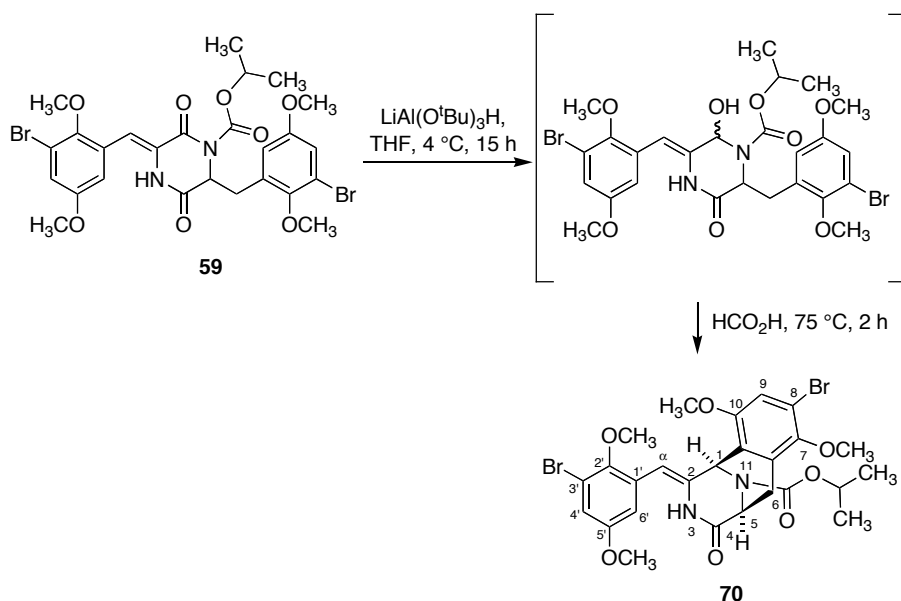
¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8,65-7,85 (m, 1H, NH); 6.80-6.35 (m, 6H, H-α y Ar-H); 6.15-5.85 (m, 1H, H-1); 5.20-4.65 (m, 2H, H-5 y CH(CH₃)₂); 3.85-3.55 (m, 12H, OCH₃); 3.25-2.80 (m, 2H, H-6); 1.50-1.10 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₇: C 64.72, H 6.27, N 5.81

Encontrado: C 64.43, H 6.32, N 5.70

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-8-bromo-7,10-dimetoxi-2-(3-bromo-2,5-dimetoxibenciliden)-11-isopropiloxicarbonil-[3]benzazocin-4-ona (70)**



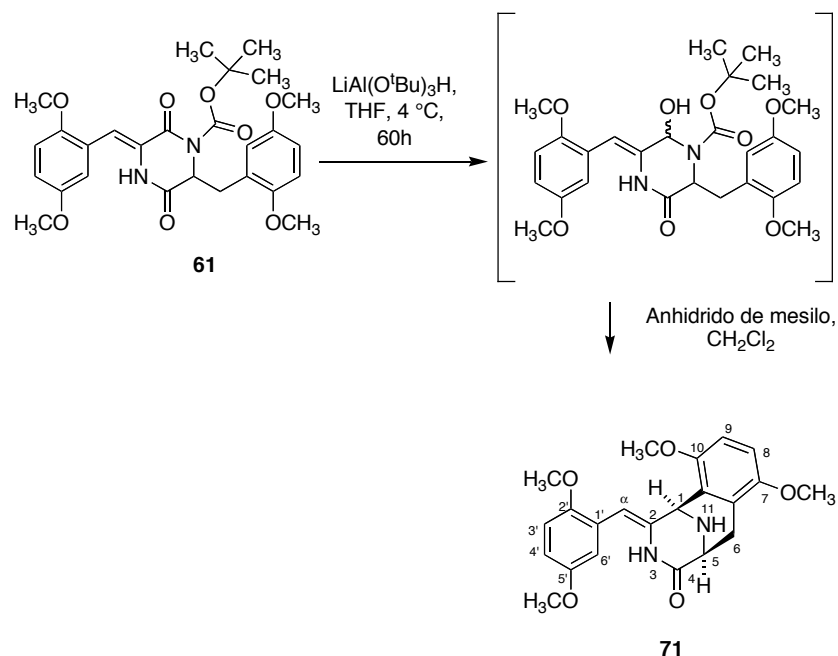
A una solución del compuesto **59** (0.572 g; 0.872 mmoles) en THF anhidro (13.5 ml) en baño de agua-hielo, bajo atmósfera de argón y con agitación, se adiciona una solución 1 M de hidruro de litio y tritercbutóxido de aluminio en THF (4.5 ml, 5 eq) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a 4 °C durante 15 h. y transcurrido ese tiempo, se añade una solución saturada de NaHCO_3 (6 ml). El precipitado formado se filtra a través de celite, y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación se evapora el disolvente, y el crudo se disuelve inmediatamente en ácido fórmico (1 ml) y se calienta a 75 °C, en atmósfera de argón, durante 2 h. En el momento en que se añade el ácido fórmico se observa la aparición de una coloración naranja.

La reacción se vierte sobre agua, se basifica con Na_2CO_3 y se extrae con CHCl_3 (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se

evapora a presión reducida. Dicho crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente. Así se obtiene el compuesto **70**, 530 mg (95 %). Este compuesto se caracterizó tras su desprotección a **72**.

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-epimino-7,10-dimetoxi-3-(2,5-dimetoxibenciliden)[3]benzazozin-4-ona (71).**

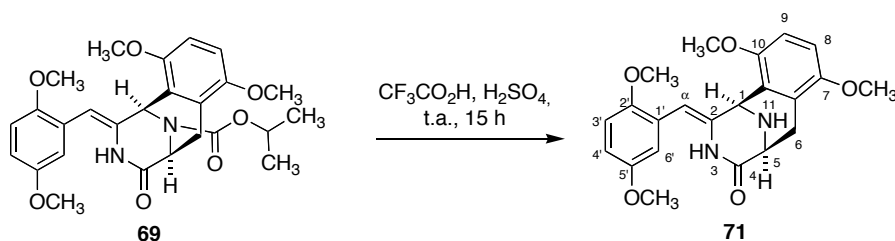
Método A:



A una mezcla del compuesto **61** (0.610 g, 1.19 mmoles) y $\text{LiAl}(\text{tBuO})_3\text{H}$ (1.52 g, 5.95 mmoles, 5 eq) a 0° C se añade THF anhidro (11.7 ml) bajo atmósfera de argón. Tras la adición, la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente, y se agita durante 48 h. Entonces se añade solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se forma una suspensión lechosa. Esta suspensión se extrae con CHCl_3 (60 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2CO_3 anhidro y se evapora, obteniéndose un aceite amarillo (650 mg) que se identifica como el alcohol intermedio, y se usa inmediatamente debido a su baja estabilidad. Este alcohol se trata con anhídrido metanosulfónico (235 mg, 1.35 mmoles, 1.13 eq) y DCM seco (5.7 ml) a temperatura ambiente y

bajo atmosfera de argón. La solución resultante se agita durante 3 h, y a continuación se adiciona agua (5 ml) y se extrae con CHCl_3 (25 ml). El conjunto de fases orgánicas se secan sobre Na_2CO_3 anhidro y se evaporan para obtener **71** (472 mg, 1.145 mmoles, 96%).

Método B:



A una solución del compuesto **69** (58 mg, 0.118 mmoles) en ácido trifluoracético (2 ml) en agitación y bajo atmósfera de argón, se adiciona H_2SO_4 del 98% (0.2 ml). En ese momento la solución cambia de color amarillo a rojo oscuro y se deja agitando 15 h a temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre agua (5 ml), se basifica con NaHCO_3 sólido y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto desprotegido **71** (49 mg, 100 %).

IR (NaCl) ν : 3333.1 (NH), 1702.0 (CO-N), 1226.2 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (s, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.79 (sa, 1H, $\text{N}_{11}\text{-H}$), 6.83-6.66 (m, 5H, H-3', H-4', H-6', H-8 y H-9), 6.09 (s, 1H, H- α), 5.44 (s, 1H, H-1), 4.43-4.42 (m, 1H, H-5), 3.84, 3.76, 3.73 y 3.72 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH_3), 3.25-3.23 (m, 2H, H-6)

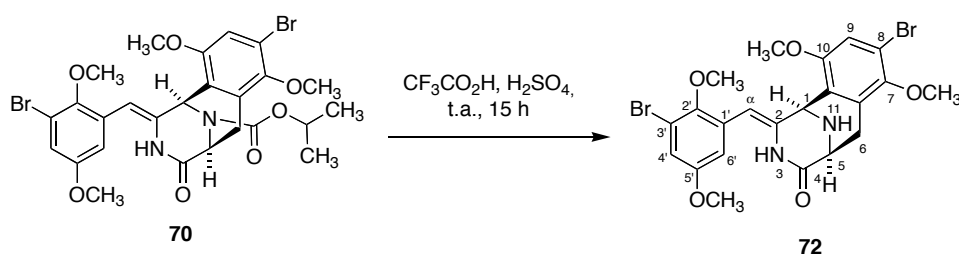
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 166.9 (C-4), 154.3 (C-5'), 151.3 (C-7), 150.6 y 150.5 (C-10 y C-2'), 130.7* (C-6a), 124.0 y 120.9 (C-2 y C-1'), 120.7* (C-10a), 116.0 (C-6'), 114.5 (C-3'), 113.5 (C-4'), 110.0 y 109.3 (C-8 y C-9), 106.4 (C- α), 56.8, 56.0, 55.9 (4 x OCH_3), 51.2 (C-5), 48.8 (C-1), 26.4 (C-6)

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C 66.65, H 6.10, N 7.07

Encontrado: C 66.61, H 6.27, N 6.91

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-8-bromo-7,10-dimetoxi-2-(3-bromo-2,5-dimetoxibenciliden)[3]benzazocin-4-ona (72)**



A una solución del compuesto **70** (50 mg; 0.078 mmoles) se disuelve en ácido trifluoracético (2 ml) en agitación y bajo atmósfera de argón, se adiciona H₂SO₄ del 98% (0.2 ml). En ese momento la solución cambia de color amarillo a rojo oscuro y se deja agitando 15 h a temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre agua (5 ml), se basifica con NaHCO₃ sólido y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto desprotegido **72** (43 mg, 100 %).

P_f: 93-95 °C

IR (NaCl) v: 3302.3 (NH), 1681.9 (CO-N), 1229.9 (C-O) cm⁻¹

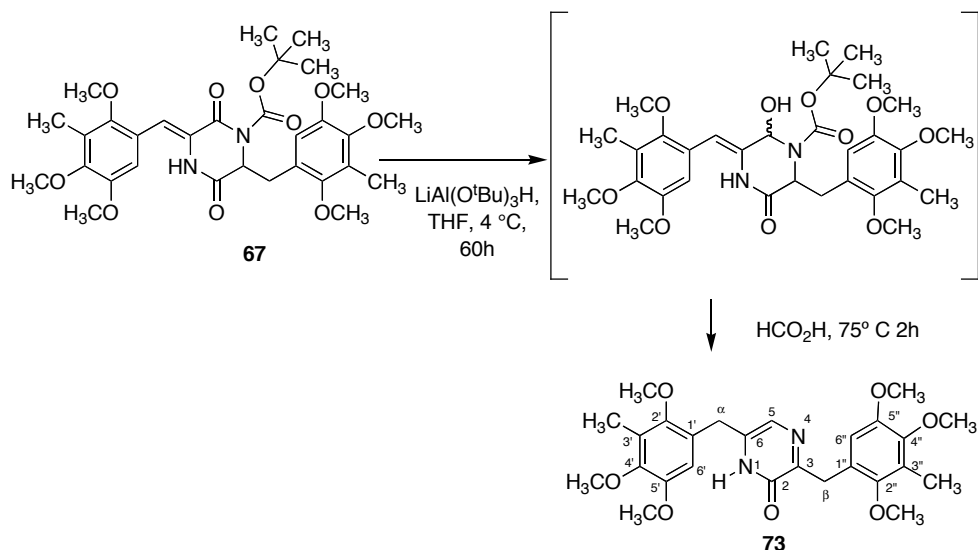
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (sa, 1H, N₃-H), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-4'), 6.87 (s, 1H, H-9), 6.61 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-6'), 5.86 (s, 1H, H-α), 5.00 (s, 1H, H-1), 4.16-4.12 (m, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, C₁₀ OCH₃), 3.70 (s, 3H, C₇ OCH₃), 3.68 (s, 3H, C₅ OCH₃), 3.42 (s, 3H, C₂·OCH₃), 3.16-3.14 (m, 2H, H-6).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 170.1 (C-4), 156.6 (C-5'), 153.1 (C-10), 149.2 (C-7), 148.0 (C-2'), 135.7 y 132.8 (C-1' y C-2), 129.9 (C-6a), 122.9 (C-10a), 118.9 (C-3'), 117.7 (C-4'), 116.6 (C-8), 115.4 (C-6'), 113.4 (C-9), 103.4 (C- α), 61.1 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 56.26 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 52.3 (C-5), 49.3 (C-1), 29.3 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$: C 47.68, H 4.00, N 5.05

Encontrado: C 47.75, H 4.10, N 4.98

(±)-3,6 Bis-(3-metil-2,4,5-trimetoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (73)

A una solución del compuesto **67** (0.221 g; 0.377 mmoles) en THF anhidro (5.5 ml) en un baño de agua-hielo, bajo atmósfera de argón y con agitación, se adiciona una solución 1 M de hidruro de litio y tritercbutóxido de aluminio en THF (1.9 ml, 5 eq) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a 4°C durante 15 h. y transcurrido ese tiempo, se añade una solución saturada de NaHCO_3 (4 ml). El precipitado formado se filtra a través de celite, y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente, y el crudo se disuelve inmediatamente en ácido fórmico (2 ml) y se calienta a 75°C , en atmósfera de argón, durante 2 h. La reacción se vierte sobre agua, se basifica con Na_2CO_3 y se extrae con CHCl_3 (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida obteniéndose un crudo, que se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo: hexano (1:2) hasta acetato de etilo puro. Así se obtienen 94 mg (52 %) del compuesto **73**.

P_f: 78-80 °C

IR (NaCl) v: 1645.7 (CO-N), 1239.6 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 7.08 (s, 1H, H-5), 6.62 (s, 1H, H-6''), 6.51 (s, 1H, H-6'), 4.00 (sa, 2H, H-β), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (sa, 2H, H-α), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃).

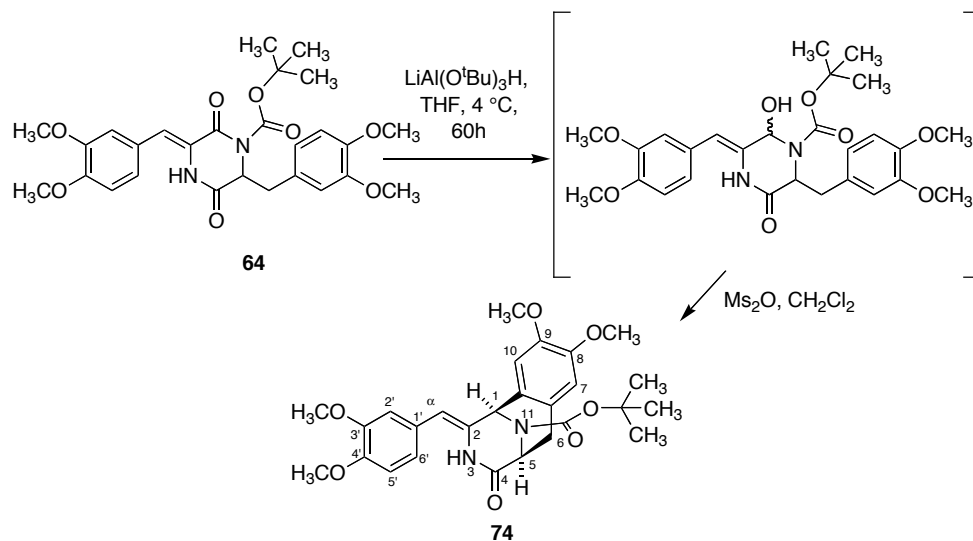
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ: 157.6 (C-3), 157.0 (C-2), 151.2 (C-2''), 150.3, 150.2, 149.4, 148.1 y 146.9 (C-2', C-4', C-5', C-4'' y C-5''), 137.4 (C-6), 126.6 y 126.0 (C-3' y C-3''), 125.8 y 124.1 (C-1' y C-1''), 121.6 (C-5), 112.0 (C-6''), 111.4 (C-6'), 60.77, 60.69, 60.57, 60.43, 56.4 y 56.3 (6 x OCH₃), 33.5 (C-β), 32.2 (C-α), 10.3 y 10.2 (2 x CH₃):

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₇: C 64.45, H 6.66, N 5.78

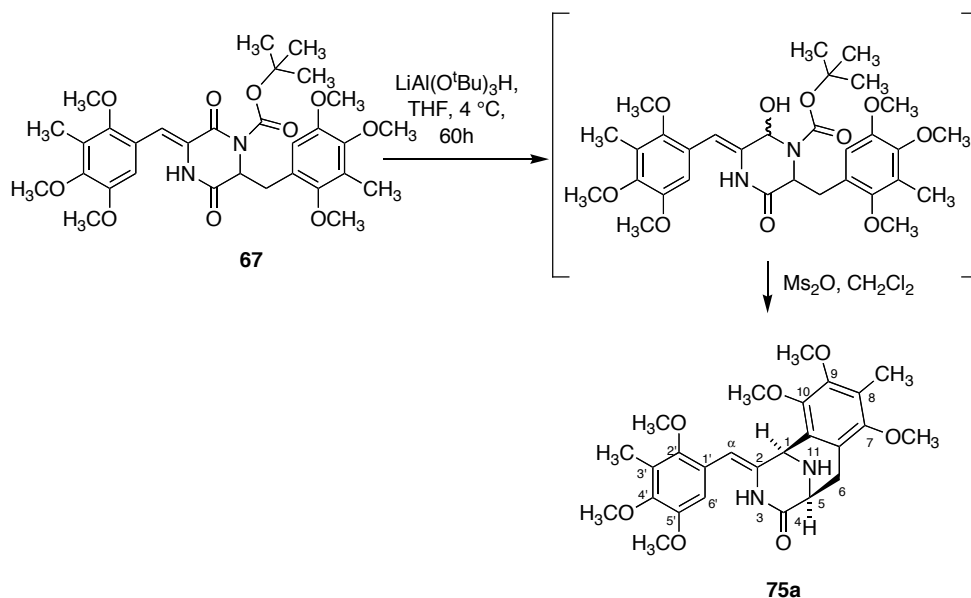
Encontrado: C 64.58, H 6.75, N 5.63

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-11-*terc*butiloxicarbonil-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxibencil)[3]benzazocin-4-ona (86)**



A una mezcla del compuesto **64** (1.249 g, 2.44 mmoles) y $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ (3.12 g, 12.2 mmoles, 5 eq) a 0°C se añade THF anhidro (24 ml) bajo atmósfera de argón. Tras la adición, la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 48 h. Entonces se añade solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se forma una suspensión que se extrae con CHCl_3 (90 ml). El conjunto de las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, obteniéndose un aceite amarillo, que se identificó como el alcohol intermedio, se utilizó inmediatamente debido a su baja estabilidad. Este alcohol se trata con anhídrido metanosulfónico (414 mg, 2.38 mmoles, 1.02 eq) y DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La solución resultante se agita durante 30 min, y entonces se corta por la adición de agua (2ml) y se extrae con CHCl_3 (15 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora, para obtener un sólido amarillo (1.113 g) que se purifica por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo, para obtener el compuesto **74** (740 mg, 62 %), que se caracterizó tras su transformación en **92**.

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-8-metil-7,9,10-trimetoxi-2-(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)[3]benzazocin-4-ona (75a)**



A una mezcla del compuesto **67** (157 mg, 0.262 mmoles) y $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ (333 mg, 1.31 mmoles, 5 eq) se añade a 0°C de THF anhidro (2.4 ml) en atmósfera de argón. La reacción se agita durante 60 h a 4°C y se corta por adición de solución saturada de NaHCO_3 (2 ml). La reacción se extrae con CHCl_3 (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan a presión reducida, obteniendo un crudo al que se inmediatamente se añade anhídrido de mesilo (55 mg, 0.3144 mmoles, 1.2 eq). A esa mezcla DCM anhidro (1,3 ml) se añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se observa la aparición de una intensa coloración púrpura cuando se produce la adición del disolvente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, y entonces se corta por adición de agua (0.5 ml) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. Así se obtiene un sólido que se

purifica por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) hasta acetato de etilo:metanol (9:1), obteniéndose el compuesto **75a** (97 mg, 0.20 mmoles, 76%).

P_f: 88-90 °C

IR (NaCl) ν : 3296.3 (NH), 1680.0 (CO-N), 1243.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 8.33 (s, 1H, H-3), 6.45 (s, 1H, H-6), 5.74 (s, 1H, H- α), 4.88 (s, 1H, H-1), 3.93-3.91 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, C₁₀-OCH₃), 3.68 y 3.63 (2 s, 2 x 3H, C_{4'}-OCH₃ y C_{5'}-OCH₃), 3.57 (s, 3H, C₉-OCH₃), 3.53 (s, 3H, C₇-OCH₃), 3.25 (s, 3H, C_{2'}-OCH₃), 3.00-2.98 (m, 2H, H-6), 2.04 y 2.02 (2 s, 2 x 3H, C₈-CH₃ y C_{3'}-CH₃).

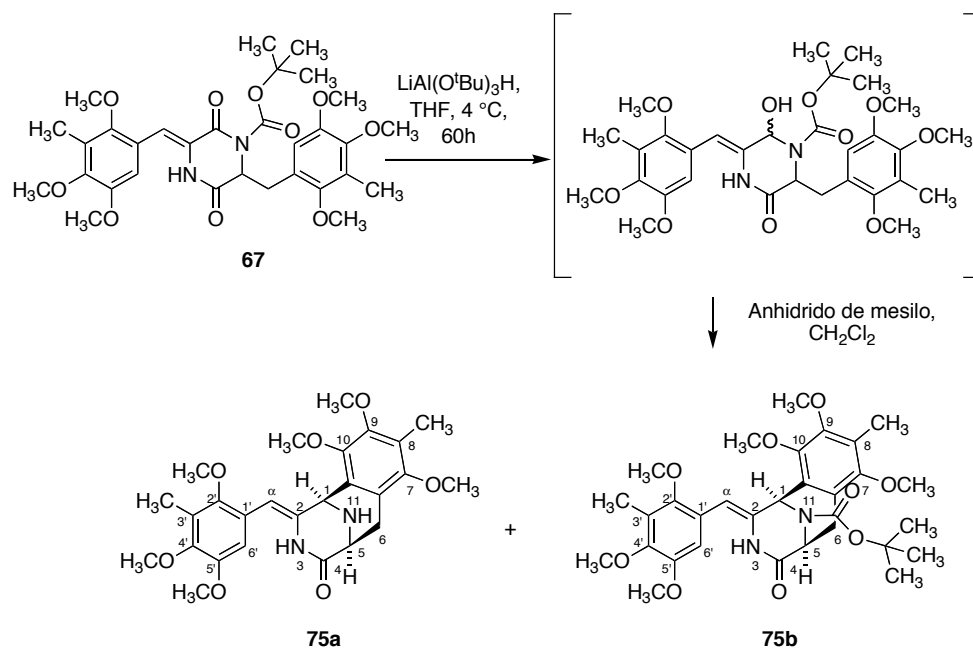
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 171.0 (C-4), 152.8 (C-7), 150.3 (C-9), 149.8* (C-5'), 149.2 (C-2'), 147.6* (C-4'), 146.7 (C-10), 136.2 (C-2), 126.7 y 126.2 (C-3' y C-10a), 125.3 (C-8), 123.1 (C-1'), 121.8 (C-6a), 111.1 (C-6'), 102.9 (C- α), 60.8, 60.7, 60.6, 60.3 y 60.2 (5 x OCH₃), 56.3 (C-5), 52.6 (C-1), 50.4 (OCH₃), 27.9 (C-6), 9.9 y 9.7 (C_{3'}-CH₃ y C₈-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₇: C 64.45, H 6.66, N 5.78

Encontrado: C 64.35, H 6.72, N 5.58

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-11-*terc*butiloxicarbonil-8-metil-7,9,10-trimetoxi-2-(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)[3]benzazocin-4-ona (75b)**



A una mezcla del compuesto **67** (1500 mg, 2.5 mmoles) y $\text{LiAl(O}^t\text{Bu)}_3\text{H}$ (3.178 g, 12.5 mmoles, 5 eq) se añade a 0°C THF anhidro (22.9 ml) en atmósfera de argón. La reacción se agita durante 4 h a 4° C y se corta por adición de solución saturada de NaHCO_3 (30 ml). La reacción se extrae con CHCl_3 (3 x 40 ml). Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporan a presión reducida, obteniendo un crudo al que se inmediatamente se añade anhídrido de mesilo (525 mg, 3 mmoles, 1.2 eq). A esa mezcla DCM anhidro (13 ml) se añade a -78 °C y en atmósfera de argón. Se observa la aparición de una intensa coloración púrpura cuando se produce la adición del disolvente. La reacción se agita a -78 °C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 12 h, y entonces se corta por adición de agua (8 ml) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre

sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. Así se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo:eter de petróleo (1:1) hasta acetato de etilo:metanol (9:1), obteniéndose el compuesto **75b** (404 mg, 0.691 mmoles, 28%), al igual que el compuesto **75a** (461 mg, 0.952 mmol, 38 %).

Datos de **75b**:

IR (NaCl) ν : 3320.9 (NH), 1688.3 (CO-N), 1240.5 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.59 y 8.38 (2s, 1H, H-3), 6.62 (s) y 6.04-5.93 (m, 1H, H-6), 5.09-5.01 (m, 1H, H- α), 4.88 (s, 1H, H-1), 3.93-3.91 (m, 1H, H-5), 3.94 (s, 3H, $\text{C}_{10}\text{-OCH}_3$), 3.84 y 3.78 (2 s, 2 x 3H, $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$ y $\text{C}_5'\text{-OCH}_3$), 3.74 (s, 3H, $\text{C}_9\text{-OCH}_3$), 3.70 (s, 3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 3.38 (sa, 3H, $\text{C}_2'\text{-OCH}_3$), 3.26-3.04 (m, 2H, H-6), 2.20 y 2.18 (2 s, 2 x 3H, $\text{C}_8\text{-CH}_3$ y $\text{C}_3'\text{-CH}_3$), 1.49 (sa, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$)

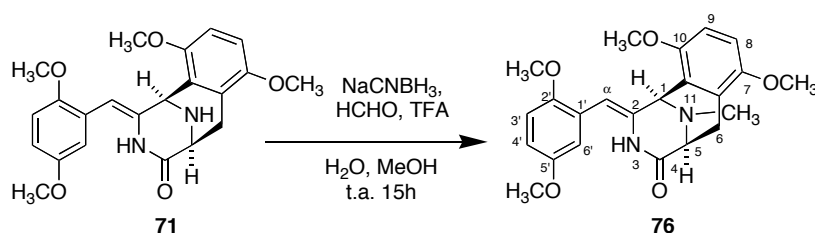
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 169.4 (C-4), 152.8, 150.5, 149.8, 149.8, 148.8, 147.7 y 146.7 (COO^tBu , C-7, C-9, C-10, C-2', C-4' y C-5'), 133.6 (C-2), 126.5 y 125.9 (C-3' y C-10a), 125.6 (C-8), 123.0 (C-1'), 121.6 (C-6a), 111.3 (C-6'), 104.5 (C- α), 81.6 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 60.7, 60.6, 60.3, 60.2 y 56.3 (6 x OCH_3), 53.0 (C-5), 49.3 (C-1), 28.7 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (C-6), 9.8 y 9.7 ($\text{C}_3'\text{-CH}_3$ y $\text{C}_8\text{-CH}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9$: C 63.98, H 7.38, N 4.66

Encontrado: C 64.16, H 7.52, N 4.71

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibenciliden)-11-metil-[3]benzazocin-4-ona (76)**



A una solución del compuesto **71** (32 mg, 0.077 mmoles) y cianoborohidruro sódico (2eq, 10.2 mg) in metanol (0.5 ml), se añaden solución acuosa de formaldehído al 35-40 % w/v (0.01 ml) y ácido trifluoracético (0.01 ml). La solución se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 15 h. Entonces se añade de nuevo solución acuosa de formaldehído 35-40 % w/v (0.01 ml). La solución se agita durante 5 h y se evapora a presión reducida. El residuo sólido se redissuelve en cloroformo y se lava con agua. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla acetate de etilo:eter de petróleo (1:2). Se obtiene así el compuesto **76** (23 mg, 70%) en forma de una pasta blanca.

IR (NaCl) ν : 3274.3 (NH), 1672.7 (CO-N), 1258.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (sa, 1H, N₃-H), 6.87-6.73 (m, 5H, H-3', H-4', H-6', H-8 and H-9), 6.02 (s, 1H, H- α), 4.82 (s, 1H, H-1), 3.87, 3.79, 3.78 y 3.77 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH₃), 3.83- 3.74 (m, 1H, H-5), 3.16-3.13 (m, 2H, H-6), 2.07 (s, 3H, N-CH₃)

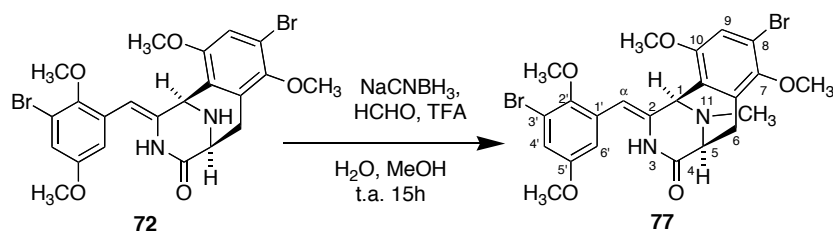
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 170.4 (C-4), 154.1 (C-5'), 151.7 (C-7), 150.8 y 150.7 (C-10 y C-2'), 133.8** (C-6a), 125.1 y 124.9 (C-2 y C-1'), 122.6** (C-10a), 116.5 (C-6'), 113.1 (C-3'), 113.1 (C-4'), 108.8.0 y 108.6 (C-8 y C-9), 104.6 (C- α), 59.8 (C-5), 56.8 (C-1), 56.13, 56.11, 56.06, 56.01 (4 x OCH_3), 41.8 (N- CH_3), 27.6 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C 67.30, H 6.38, N 6.82

Encontrado: C 67.42, H 6.51, N 6.75

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-8-bromo-7,10-dimetoxi-3-(3-bromo-2,5-dimetoxibencílden)-11-metil-[3]benzazocin-4-ona (77)**



A una solución de **72** (200 mg, 0.352 mmoles) y cianoborohidruro sódico (138 mg, 2.2 mmoles) en metanol (3.5 ml) se añade una solución acuosa de formaldehído 35-40% (0.15 ml) y TFA (0.07 ml). Dicha solución se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 16 h. A continuación se evapora, redisolviendo el sólido en cloroformo y lavando con agua. El conjunto de fases clorofórmicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan, resultando un sólido que se purifica mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2). De esta forma se obtiene el compuesto **77** (166 mg, 0.285 mmoles, 81 %).

P_f: 94-96 °C

IR (NaCl) ν : 3245.6 (NH), 1680.9 (CO-N), 1229.7 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (sa, 1H, H-3), 6.91 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-4'), 6.85 (s, 1H, H-9), 6.61 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-6'), 5.86 (s, 1H, H- α), 4.58 (s, 1H, H-1), 3.77 (s, 3H, C₁₀OCH₃), 3.69 (s, 3H, C₇OCH₃), 3.68 (s, 3H, C₅OCH₃), 3.61-3.59 (m, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, C₂OCH₃), 3.14-3.10 (m, 2H, H-6), 2.52 (s, 3H, N-CH₃).

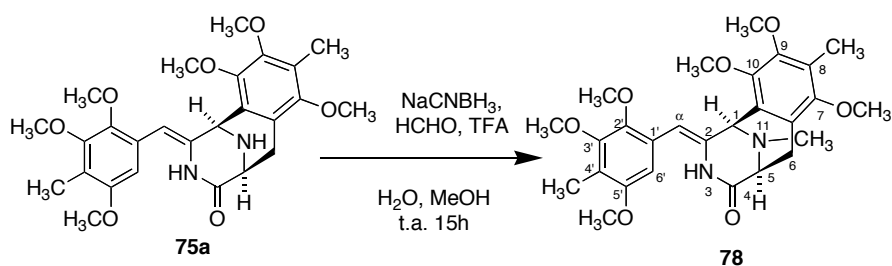
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 169.8 (C-4), 156.2 (C-5'), 153.1 (C-10), 149.1 (C-7), 148.0 (C-2'), 134.6 y 130.1 (C-1' y C-2), 128.8 (C-6a), 124.0 (C-10a), 118.9 (C-3'), 117.4 (C-4'), 116.1 (C-8), 115.6 (C-6'), 113.2 (C-9), 103.8 (C- α), 61.0 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$), 60.7 ($\text{C}_5\text{-OCH}_3$), 59.3 (C-5), 56.24 ($\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 46.21 ($\text{C}_{10}\text{-OCH}_3$), 56.1 (C-1), 41.8 (N- CH_3), 28.4 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$: C 48.61, H 4.26, N 4.93

Encontrado: C 48.75, H 4.32, N 5.05

(±)-(1*R,5*S**)-1,5-Epimino-8,11-dimetil-7,9,10-trimetoxi-2-(3-metil-2,4,5-trimetoxibenciliden)[3]benzazocin-4-ona (78)**



A una solución de **75a** (82 mg, 0.17 mmoles) y cianoborohidruro sódico (67 mg, 1.06 mmoles) en metanol anhidro (1.7 ml) se añade una solución acuosa de formaldehído 35-40% (0.1 ml) y 0.034 ml de TFA. Dicha solución se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 16 h. A continuación se evapora, redisolviendo el sólido en cloroformo y lavando con agua. El conjunto de fases clorofórmicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan, resultando un sólido que se purifica mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1). De esta forma se obtiene el compuesto metilado **78** (65 mg, 77 %).

IR (NaCl) ν : 3249.4 (NH), 1678.1 (CO-N), 1243.9 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ : 8.37 (s, 1H, H-3), 6.49 (s, 1H, H-6), 5.82 (s, 1H, H- α), 4.56 (s, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, C₁₀-OCH₃), 3.76 y 3.71 (2 x s, 2 x 3H, C₄'-OCH₃ y C₅'-OCH₃), 3.65 (s, 3H, C₉-OCH₃), 3.61 (s, 3H, C₇-OCH₃), 3.59-3.54 (m, 1H, H-5), 3.33 (s, 3H, C₂'-OCH₃), 3.10-3.08 (m, 2H, H-6), 2.53 (s, 3H, N-CH₃), 2.11 y 2.10 (2 s, 2 x 3H, C₈-CH₃ y C₃'-CH₃).

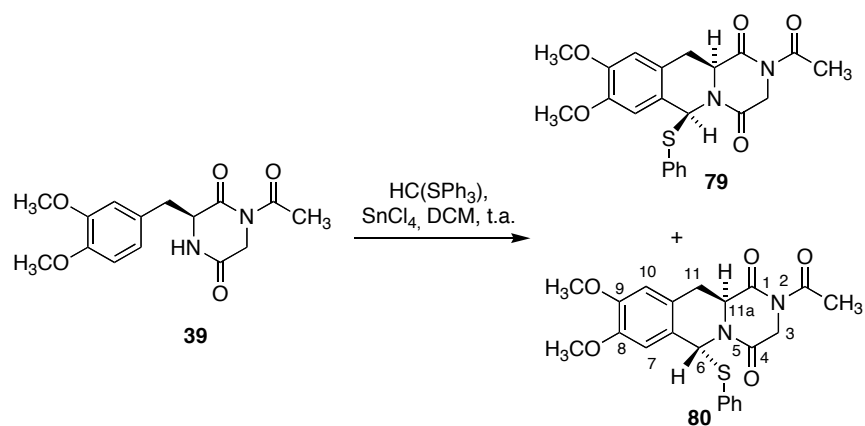
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 170.1 (C-4), 152.8 (C-7), 150.3 (C-9), 149.8* (C-5'), 149.3 (C-2'), 147.6* (C-4'), 146.7 (C-10), 133.9 (C-2), 126.84 y 126.76 (C-3' y C-10a), 125.1 (C-8), 123.1 (C-1'), 121.6 (C-6a), 111.1 (C-6'), 105.1 (C- α), 60.75, 60.67, 60.61, 60.3 y 60.2 (5 x OCH_3), 59.5 (C-5), 57.1 (C-1), 56.4 (OCH_3), 42.0 (N- CH_3), 28.1 (C-6), 9.9 y 9.7 (C_3 - CH_3 y C_8 - CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$: C 65.04, H 6.87, N 5.62

Encontrado: C 64.90, H 6.76, N 5.65

Preparación de (6*S,11*aS**)-2-acetil-8,9-dimetoxi-6-feniltio-3,6,11,11*a*-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (**79**) y (6*R**,11*aS**)-2-acetil-8,9-dimetoxi-6-feniltio-3,6,11,11*a*-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (**80**).**



Una solución del compuesto **39** (150 mg, 0.50 mmoles) y trifeniltiometano (439 mg, 1.29 mmoles, 2.6 eq) en diclorometano anhidro (5 ml) se enfría a -78°C . En atmósfera de argón se añade SnCl_4 gota a gota (0.46 ml, 1.03 g, 3.96 mmoles, 8 eq). La solución adquiere un color amarillo, y se agita a -78°C durante 15 minutos, pasados los cuales se deja llegar a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura durante 24 h. A continuación, se adiciona K_2CO_3 al 20 % y se agita durante una hora. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CHCl_3 (4 x 40 ml). El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) hasta acetato de etilo:metanol, obteniéndose 66 mg (34%) de **79** y 52 mg (26%) de **80**.

Datos de 79:

IR (NaCl) v: 1713.6 (N-CO), 1681.9 (C-O), cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.12 (m, 5H, SPh), 6.79 (s, 1H, H-10), 6.72 (s, 1H, H-6), 6.51 (s, 1H, H-7), 5.01 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-3), 4.16-4.03 (m, 1H, H-11a), 3.91 y 3.75 (2 x 3H, 2s, 2 OCH_3), 3.7 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-3), 3.48 (dd, 1H, $J = 15.3$ y 12.5 Hz, H-11), 3.17 (dd, 1H, $J = 15.5$ y 5.0 Hz, H-11), 2.65 (3H, s, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}_3$).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 171.1 ($\underline{\text{CO}}-\text{CH}_3$), 168.8 y 165.2 (C-1 y C-4), 149.6 y 148.3 (C-8 y C-9), 137.0 (C-4'), 131.7 (C-1'), 129.9 y 129.2 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 125.8 y 125.6 (C-6a y C-10a), 111.5 y 110.0 (C-7 y C-10), 61.0 (C-6), 57.0 (C-11a), 56.47 y 56.35 (OCH_3), 45.7 (C-3), 28.6 (C-11), 27.5 ($\underline{\text{COCH}}_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 61.96, H 5.20, N 6.57, S 7.52.

Encontrado: C 62.02, H 5.07, N 6.82, S 7.81.

Datos de 80:

IR (NaCl) v: 1712.3 (N-CO), 1678.0 (C-O), cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 7.53-7.5 (m, 2H, SPh), 7.34-7.26 (m, 3H, SPh), 7.13 (s, 1H, H-6), 6.82 (s, 1H, H-7), 6.61 (s, 1H, H-10), 5.07 (dd, 1H, $J = 11.4$ y 4.9 Hz, H-11a), 4.31 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, H-3), 4.11 (d, 1H, $J =$

18.4 Hz, H-3a), 3.87 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.34 (dd, 1H, $J = 16.1$ y 4.9 Hz, H-11), 3.08 (dd, 1H, $J = 16.0$ y 11.4 Hz, H-11); 2.60 (s, 3H, COCH₃).

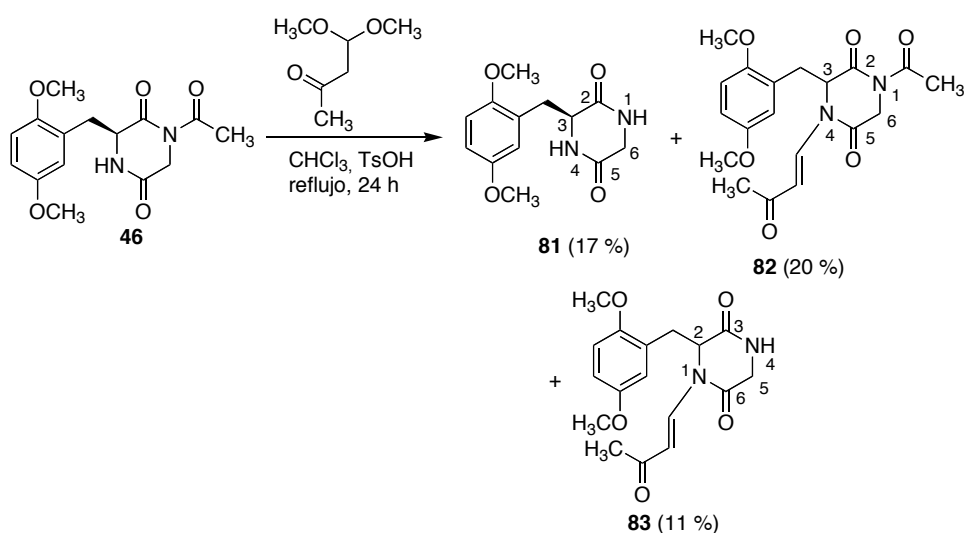
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 172.1 (COCH₃), 168.0 y 161.9 (C-1 y C-4), 149.6 y 148.59 (C-8 y C-9), 133.6 (C-4'), 132.72 (C-1'), 129.5 y 129.0 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 124.3 y 124.0 (C-6a y C-10a), 111.3 y 110.5 (C-7 y C-10), 60.177 (C-6), 56.43 y 56.37 (2 OCH₃), 53.3 (C-11a), 45.9 (C-3), 32.3 (C-11), 27.7 (CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₂H₂₂N₂O₄S: C 61.96, H 5.20, N 6.57, S, 7.52.

Encontrado: C 62.29, H 5.47, N 6.42, S, 7.85.

Reacción de 1-acetil-3-(2,5-dimetoxi)bencil-2,5-piperazinadiona (41) con 4,4-dimetoxi-2-butanona.



Una solución del compuesto **41** (3.06 g, 10 mmoles), del dimetilacetal del acetilacetaldehído (2.925 ml, 20 mmoles) y ácido *para*-toluenosulfónico (100 mg) en cloroformo (25 ml) se calienta a reflujo durante 24 h bajo atmósfera de argón. Durante el transcurso de la reacción se observa la formación de un precipitado blanco (0.474 g, 17%), que se filtra y que se identifica como compuesto de partida desacetilado **81**. Los líquidos de filtrado se evaporan a vacío y se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (7:3) hasta acetato de etilo. Se obtienen así 0.673 g (20 %) del compuesto **82**, junto con 0.35 g (11%) del compuesto de adición desacetilado **83**.

Datos de 81:

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 7.95 y 7.89 (2 x 1H, 2 s, $\text{N}_1\text{-H}$, $\text{N}_4\text{-H}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2'), 6.77 (1H, dd, $J = 8.8$ y 2.6 Hz, H-3'), 6.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-6'), 3.65 y 3.61 (2 x 3H, 2 s, 2 OCH_3), 3.46-3.21 (3H, m, H-3 y H-6), 3.01 (1H, dd, $J = 13.2$ y 5.2 Hz, H- α), 2.85 (1H, dd, $J = 13.2$ y 6.6 Hz, H- α').

Datos de 82:

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, 1H, $J = 15.06$ Hz, H-1'), 6.76-6.69 (m, 2H, H-3'' y H-4''), 6.51 (d, 1H, $J = 2.64$ Hz, H-6''), 5.77 (d, 1H, $J = 15.03$ Hz, H-2'), 4.77 (m, 2H, H-6 y H-3), 3.64 y 3.63 (2 s, 2 x 3H, 2 CH_3O), 3.28-3.09 (m, 3H, H-3 y H α), 2.48 (s, 3H, N-COCH₃), 2.21 (s, 3H, CH=CH-CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C 60.95, H 5.92, N 7.48.

Encontrado: C 60.62, H 6.18, N 7.61.

Datos de 83:

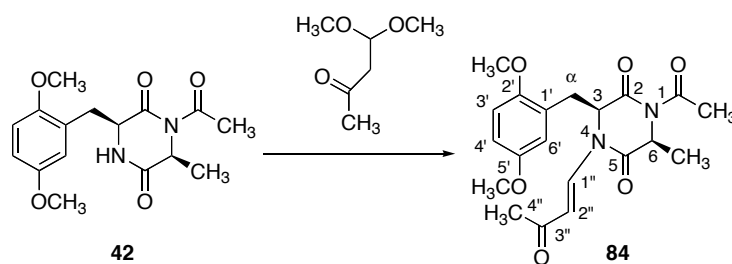
^1H -RMN (250 MHz, DMSO) δ : 8.38 (sa, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$), 8.04 (d, 1H, $J = 14.54$ Hz, H-1'), 6.89-6.75 (m, 2H, H-3'' y H-4''), 5.76 (sa, 1H, H-6''), 4.29-4.18 (m, 1H, H-6), 3.88 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-3), 3.63 y 3.60 (2 s, 2 x 3H, 2 OCH_3), 3.33-3.23 (m, 1H, H-3), 3.10-2.93 (m, 2H, H α), 2.09 (s, 3H, CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C 61.44, H 6.07, N 8.43.

Encontrado C 61.07, H 6.04, N 8.09.

Reacción de *cis*-1-acetil-6-metil-3-(2,5-dimetoxi)bencil-2,5-piperazina-diona (42) con 4,4-dimetoxi-2-butanona.



Método A:

*En presencia de ácido *p*-toluenosulfónico.*

Una solución de **42** (0.519 g; 1.622 mmoles), 4,4-dimetoxi-2-butanona (429 mg; 3.24 mmoles, 2 eq) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (16 mg) en dicloroetano anhidro (5 ml), se agita en atmósfera de argón a 75 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añade agua (2 ml) y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (3 x 10 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Tras calentamiento a alto vacío para eliminar el acetal se obtienen 0.515 g de un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) hasta acetato de etilo puro. Se obtienen así 0.120 g (19%) del compuesto **84**.

Método B:

En presencia de ácido canfosulfónico.

Una solución de 1-acetil-6-metil-3-(2,5-dimetoxi)bencil-2,5-piperazina-diona **42** (0.295 g; 0.92 mmoles), 4,4-dimetoxi-2-butanona (244 mg; 1.84 mmoles, 2 eq) y ácido canfosulfónico anhidro (12 mg, 5.25 mmoles) en dicloroetano anhidro (5 ml) se agita en atmósfera de argón a 75 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añade agua (5 ml) y la fase acuosa se extrae con

CHCl₃ (3 x 10 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,553 g de un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) hasta acetato de etilo y calentamiento a 50° C a alto vacío. Se obtienen así 195 mg (54%) del compuesto **84** y trazas del compuesto de partida sin reaccionar.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-1''), 6.79 y 6.78 (2 s, 2 x 1H, H-3' y H-4'), 6.64 (s, 1H, H-6'), 5.91 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, H-2''), 5.15 (c, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-6), 4.80 (dd, 1H, *J* = 8.39 y 6.53 Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 6.4 Hz, H-α), 3.20 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 8.47 Hz, H-α), 2.52 (s, 3H, NCOCH₃), 2.25 (s, 3H, H-4''), 1.51 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

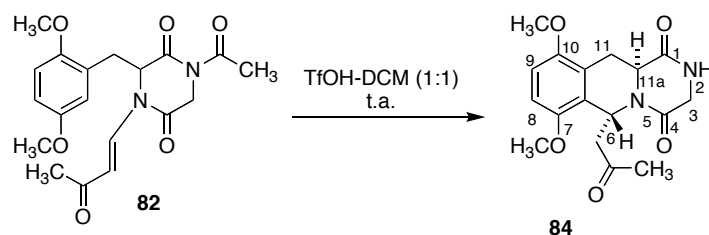
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ: 197.58 (C-3''), 172.0 (C=OCH₃), 167.3 (C-2), 166.5 (C-5), 153.9 (C-2'), 152.3 (C-5'), 137.3 (C-2''), 124.0 (C-1'), 118.3 (C-3'), 113.3 (C-1''), 112.9 (C-6'), 111.4 (C-4'), 60.1 (C-3), 56.0 (OCH₃), 53.3 (C-6), 34.1 (C-α), 28.0 (COCH₃), 19.9 (C₆-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₀H₂₄N₂O₆: C 61.84, H 6.23, N 7.21.

Encontrado C 61.72, H 6.29, N 7.01.

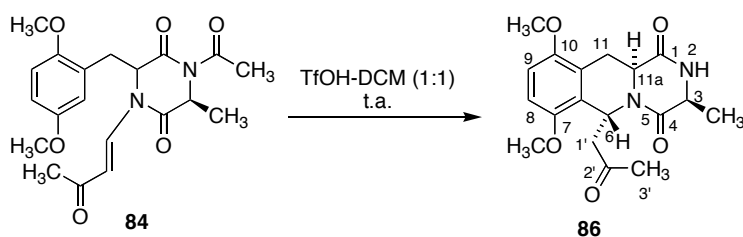
7,10-Dimetoxi-6-(2-oxopropil)-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-diona (84**).**



Una solución del compuesto **82** (20 mg, 0.054 mmoles) en 0.01 ml de ácido trifílico se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido ese tiempo se diluye en acetato de etilo, se añade 1 ml de solución saturada de NaCl, se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 5 ml). El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 17 mg (99%) del tricyclo **84**.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 6.75 (s, 2H, H-8 y H-9), 6.12 (dd, 1H, *J* = 10.3 y 3.3 Hz, H-6), 4.35-4.29 (m, 1H, H-11a), 3.97-3.75 (m, 2H, H-3), 3.76 y 3.69 (2 s, 2 x 3H, 2 OCH₃), 3.33-2.63 (m, 3H, H-11 y H-1'), 2.18 (s, 3H, COCH₃)

7,10-Dimetoxi-6-(2-oxopropil)-3-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (86**)**



Una solución de color rojo oscuro del compuesto **84** (50 mg, 0.13 mmoles) en 1 ml de una mezcla a partes iguales de ácido triflico y CH_2Cl_2 , se agita durante una hora a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Posteriormente, se diluye con 30 ml de CH_2Cl_2 y se añaden (2 x 20 ml) de solución saturada de NaCl. Se separan las fases y cada fase acuosa se extrae con (2 x 40 ml) de CH_2Cl_2 . El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 44 mg (99%) del triciclo **86**.

IR (NaCl) ν : 3231.9; 1710.5; 1688.3; 1665.8 1259.7 cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (sa, 1H, H-2), 6.63 (s, 2H, H-8 y H-9), 6.18 (dd, 1H, $J = 10.5$ y 3.2 Hz, H-6), 4.27 (dd, 1H, $J = 12.4$ y 4.6, H-11a), 4.08-4.04 (m, 1H, H-3), 3.77 y 3.68 (2 s, 2 x 3H, 2 OCH_3), 3.39 (dd, 1H, $J = 17.5$ y 4.66, H-11), 3.04 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 3.25 Hz, H-1'), 2.62 (dd, 1H, $J = 12.4$ y 5.8 Hz, H-11), 2.53-2.47 (m, 1H, H-1'), 2.67 (s, 3H, H-3'), 1.39 (d, 3H, $J = 7$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 207.2 (C-2'), 167.8 y 165.6 (C-1 y C-4), 151.4 y 149.64 (C-7 y C-10), 125.0 y 122.4 (C-6a y C-10a), 108.9 y 108.6

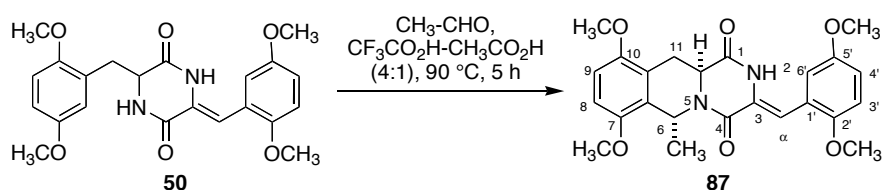
(C-8 y C-9), 56.0 y 55.97 (2 x OCH₃), 51.5 y 51.3 (C-3 y C11a), 47.32 (C-1'), 46.3 (C-6), 30.0 (C-3'), 29.1 (C11), 22.8 (C₃-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₅: C 62.42, H 6.40, N 8.09.

Encontrado: C 62.62, H 6.20, N 7.81.

(trans)7,10-Dimetoxi-3-(2',5'-dimetoxibenciliden)-6-metil-2,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (87).



A una solución del compuesto **50** (6 g, 14.56 mmoles) en una mezcla de ácido acético/ácido trifluoroacético 1:4 (50.5 ml), en atmósfera de argón, se adiciona acetaldehído (8.45 ml, 151.16 mmoles, 10.4 eq), y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 5 h. y pasado este tiempo, se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se añade a la mezcla Na₂CO₃ sólido hasta conseguir pH básico. El agua básica se extrae con CHCl₃ (3 x 60 ml), y el extracto orgánico se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora a presión reducida y se obtienen 8.66 g de una pasta de color marrón oscuro que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (3:1), hasta éter de petróleo/acetato de etilo (2:1). Se obtiene un 66% del compuesto **87**.

P_f: 88-89 °C.

IR (NaCl) ν: 3234, 2942, 2831, 1694, 1628, 1484 cm⁻¹.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.75 (s, 1H, NH), 6.82 (m, 2H, H-3' y H-4'), 6.90 (s, 1H, H-α), 6.73 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-6'), 6.62 (s, 2H, H-8 y H-

9), 5.99 (c, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-6), 4.46 (dd, 1H, $J = 12.5$ y 4.6 Hz, H-11a), 3.80, 3.75, 3.70 y 3.69 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH₃), 3.44 (dd, 1H, $J = 17.3$ y 4.6 Hz, H-11), 2.67 (dd, 1H, $J = 17.3$ y 12.5 Hz, H-11), 1.43 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH₃).

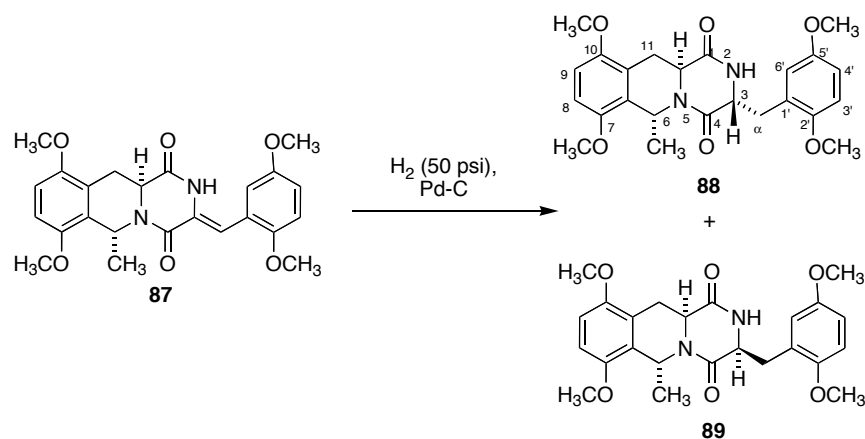
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 165.1 (C-1), 156.2 (C-4), 154.0, 150.8, 150.2 y 149.8 (C-7, C-10, C-2', C-5'), 126.9, 125.7, 123.3 y 121.5 (C-6a, C-10a, C-3 y C-1'), 116.2 (C-6'), 115.2 y 113.6 (C-3' y C-4'), 113.1 (C- α), 108.2 y 107.9 (C-8 y C-9), 56.7; 55.7; 55.6 y 55.5 (4 x OCH₃), 51.5 (C-11a), 45,4 (C-6), 29.1 (C-11), 18.6 (CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₄H₂₆N₂O₆: C 65.74, H 5.98, N 6.39.

Encontrado: C 65.48, H 6.21, N 6.17.

Hidrogenación catalítica del compuesto **87**



Método A

A una solución del compuesto **87** (0.453 g; 1.03 mmoles) en 30 ml de ácido acético se le añade Pd/C al 10 % (90 mg, 20% en peso), y en atmósfera de H_2 bajo presión (55 psi), se agita a 25° C durante 6 h. Posteriormente se aumenta la temperatura a 80° C y, en las mismas condiciones, se calienta durante 3 h. y 20 minutos. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite, se lava con AcOH (100 ml), MeOH (50 ml), CH_2Cl_2 (100 ml) y AcOEt (50 ml). Se evapora el conjunto de fases orgánicas a presión reducida, y se obtiene un sólido anaranjado (0.392 g; 0.89 mmoles, 86 %), que corresponde a una mezcla de los compuestos **88** y **89** en relación 1:3.

Método B

A una solución del compuesto **87** (0.377 g, 0.86 mmoles) en MeOH (30 ml) se le añade Pd/C al 10 % (76 mg, 20 % en peso), y se agita a 25° C durante 4.5 h. en atmósfera de H_2 bajo presión (55 psi). Pasado ese tiempo, se corta la reacción filtrando a través de celite, se lava con metanol (100 ml),

diclorometano (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se evapora el conjunto de fases orgánicas a presión reducida, y se obtiene un sólido blanco (0.272 g, 74%), que corresponde a una mezcla de los compuestos **88** y **89** en relación 1:1.

Datos de **88**:

IR (NaCl)v: 2936, 2835, 1683, 1652, 1604, 1502 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.73 (m, 3H, ArH), 6.60 (s, 2H, H-8 y H-9), 6.03 (s, 1H, NH), 5.87 (c, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-6), 4.27 (dd, 1H, $J = 7.6$ y 4.1 Hz, H-3), 4.08 (dd, 1H, $J = 12.3$ y 4.5 Hz, H-11a), 3.75; 3.73; 3.68 y 3.67 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH_3), 3.49 (dd, 1H, $J = 13.6$ y $J = 4.1$ Hz, H- α), 3.32 (dd, 1H, $J = 17.4$ y 4.5 Hz, H-11), 2.91 (dd, 1H, $J = 13.6$ y 7.6 Hz, H- α), 2.54 (dd, 1H, $J = 17.4$ y 12.3 Hz, H-11), 1.31 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 167.3 (C-1), 163.3 (C-4), 153.6, 151.8, 150.8 y 149.8 (C-7, C-10, C-2', C-5'), 127.0, 124.9 y 121.7 (C-6a, C-10a y C-1'), 117.6, 113.1, 111.6, 108.1 y 107.9 (C-8, C-9, C-3', C-4', C-6'), 55.9; 55.6 (señal desdoblada) y 55.4 (4 x OCH_3), 54.8, 50.7 y 44.9 (C-6, C-11a y C-3), 34.3 (C- α), 28.3 (C-11), 18.7 (CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C 65.44, H 6.41, N 6.36.

Encontrado: C 65.31, H 6.33, N 6.05.

Datos de 89:

IR (NaCl) ν : 3245, 2935, 2837, 1682, 1652, 1504 cm^{-1} .

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.73 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-4'), 6.62 (dd, 1H, $J = 8.9$ y 3.0 Hz, H-3'), 6.59 (s, 2H, H-8 y H-9), 6.41 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-6'), 5.98 (s, 1H, NH), 5.88 (c, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-6), 4.33 (dd, 1H, $J = 5.6$ y 4.8 Hz, H-3), 4.16 (dd, 1H, $J = 12.5$ y 4.8 Hz, H-11a), 3.73, 3.71, 3.68 y 3.20 (4 s, 4 x 3H, 4 x OCH_3), 3.31 (dd, 1H, $J = 13.5$ y $J = 4.8$ Hz, H- α), 3.01 (dd, 1H, $J = 17.6$ y 4.8 Hz, H-11), 2.92 (dd, 1H, $J = 13.5$ y 5.6 Hz, H- α), 1.39 (dd, 1H, $J = 17.6$ y 12.5 Hz, H-11), 1.34 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz).

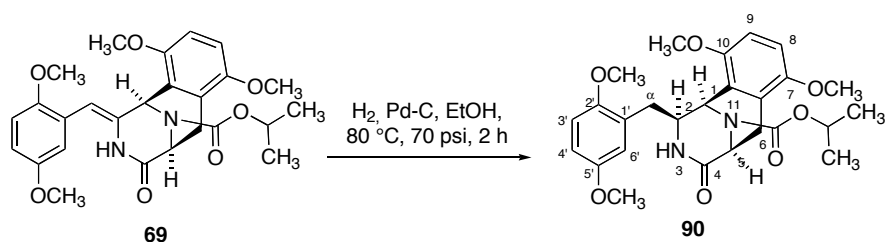
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (C-1), 163.4 (C-4), 153.8, 152.3, 151.3, y 150.0 (C-7, C-10, C-2', C-5'), 127.0, 124.6, 122.4 (C-6a, C-10a, y C-1'), 116.3, 114.6, 112.2, 108.3 y 108.2 ((C-8, C-9, C-3', C-4', C-6'), 56.6, 56.2, 55.9 y 55.8 (4 x OCH_3), 55.5, 50.5 y 44.9 (C-6, C-11a y C-3), 35.6 (C- α); 28.6 (C-11), 18.8 (CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C 65.44, H 6.41, N 6.36.

Encontrado C 65.33, H 6.36, N 6.12.

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-epimino-7,10-dimetoxi-3-(2,5-dimetoxibencil)-11-isopropiloxicarbonil[3]benzazozina-4-ona (90)**



A una solución del compuesto ciclado **69** (1 g, 2.01 mmoles) en etanol (50 ml) se le adiciona Pd/C del 10% (0.600 g, 60 % en peso). La reacción se agita bajo atmósfera de H₂, a 80° C y 70 psi durante 2 h. y se filtra a través de celite, lavando con etanol (100 ml), metanol (50 ml), CH₂Cl₂ (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). El conjunto de disolventes de lavado se evapora a presión reducida obteniéndose el compuesto hidrogenado **90** (0.94 g, 94%), como un sólido blanco. Una muestra analítica se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo.

P_f: 85-87 °C

IR (NaCl) v: 3203.8 (NH), 1695.5 (N-CO-O), 1676.3 (N-CO), 1227.2 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 6.76-6.57 (m, 5H, H-3',H-4', H-6', H-8 y H-9), 6.51 (sa, 1H, H-1), 5.76 (sa, 1H, N₃-H), 4.68-4.65 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.35-4.15 (m, 1H, H-5), 4.18 (dd, 1H, *J* = 8.7 y 3.9 Hz, H-2), 3.73, 3.70, 3.65, 3.60 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH₃), 3.30 (dd, 1H, *J* = 13.6 y 3.8

Hz, H- α), 3.11-2.90 (m, 1H, H-6a), 2.89-2.80 (m, 1H, H-6b), 2.39 (dd, 1H, $J = 13.6$ y 8.6 Hz, H- α'), 1.08-0.86 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ : 170.5 (C-4), 156.7 (NCO₂CH(CH₃)₂). 154.0, 153.8, 152.0, 151.9 (C-2', C-5', C-7 y C-10), 127.7, 126.6, 126.3 (C-1', C-6a y C-10a), 117.9 y 117.5 (C-3' y C-6'), 113.2, 112.3, 111.8 (C-4', C-8 y C-9), 72.7 (NCH(CH₃)₂), 70.4 y 69.8 (C-5), 69.0 (C-1), 56.4, 56.3, 56.1, 56.0 (4 x OCH₃), 55.8 (C-2), 34.9 y 33.2 (C- α y C-6), 22.4 (CH(CH₃)₂).

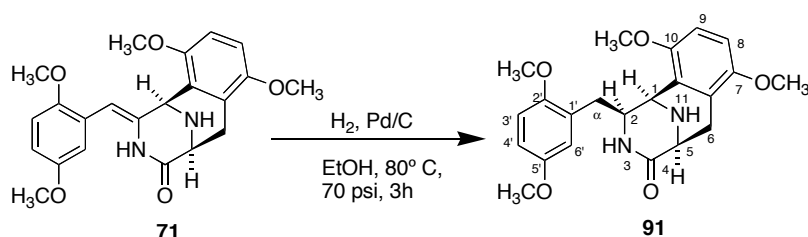
Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₇: C 64.45, H 6.66, N 5.78.

Encontrado: C 64.22, H 6.46, N 5.47

MS (m/z, %): 484 (M⁺, 100); 305 (85), 190 (72).

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)
[3]benzazocin-4-ona (**91**)**



Una suspensión del compuesto **71** (1.280 g, 3.23 mmoles), y Pd/C 10% wt (768 mg) en etanol absoluto (220 ml) se calienta a 80°C bajo una atmósfera de hidrógeno de 70 psi, durante 3 h. Entonces la reacción se filtra a través de un lecho de celite, que se lava con etanol, cloroformo y acetato de etilo. El conjunto de fases orgánicas se evaporan, y el sólido resultante se purifica por cromatografía con acetato de etilo para obtener el compuesto **91** como un sólido blanco (1.220 g, 95%).

P_f: 120-122 °C

IR (NaCl) v: 3367.1 (NH), 1670.4 (CO-N), 1258.6 y 1226.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.83-6.72 (m, 4H, H-3', H-4', H-8 y H-9), 6.56 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-6'), 5.53 (sa, 1H, NH, H-3), 4.71 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H-1), 4.34-4.26 (m, 1H, H-2), 3.95 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 2.5 Hz, H-α), 3.14 (d, 1H, *J* = 18.3, H-6), 2.93 (dd, 1H, *J* = 18,3 y 7.3 Hz, H-6), 1.92 (dd, 1H, *J* = 13.4 y 11.9 Hz, H-α).

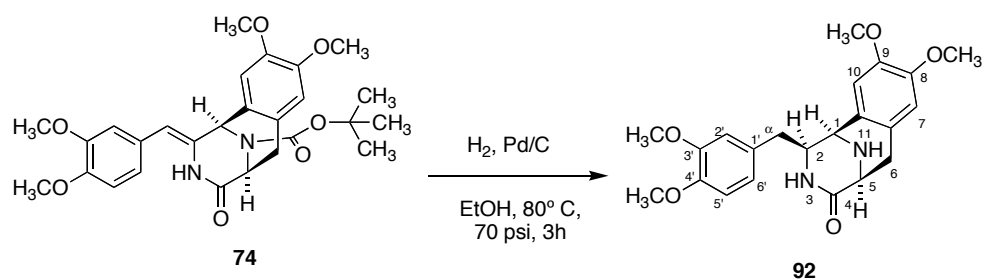
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 172.7 (C-4), 153.8* (C-5'), 152.2 y 151.9 (C-7 y C-10), 150.7* (C-2'), 126.4 (C-1'), 124.7 (C-6a), 123.5 (C-10a), 117.9 (C-6'), 112.9, 111.8, 109.0 y 107.7 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 58.6 (C-5), 56.04, 56.03, 55.9 y 55.7 (4 x OCH_3), 52.4 (C-5), 47.8 (C-1), 34.1 (C- α), 29.0 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C 66.32, H 6.58, N 7.03

Encontrado: C 66.45, H 6.68, N 6.95

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxibencil)
[3]benzazocin-4-ona (**92**)**



Una suspensión del compuesto **74** (0.74 g), Pd/C 10% en peso (452 mg) y etanol absoluto (110 ml) se calienta a 80° C bajo una atmósfera de hidrógeno de 70 psi durante 3 h. Entonces la reacción se filtra a vacío a través de un lecho de celite, que se lava con etanol, cloroformo y acetato de etilo. El conjunto de las fases orgánicas se evapora a presión reducida y el sólido resultante se redissuelve en cloroformo y se lava con agua. La fase clorofórmica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida, para obtener un sólido que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y acetato de etilo. Así se obtienen 569 mg del compuesto **92** en forma de un sólido blanco (98%).

P_f: 82-84 °C

IR (NaCl) ν: 3211.1 (NH), 1675.6 (CO-N), 1263.5 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.80 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-5'), 6.70-6.66 (m, 3H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 5.50 (sa, 1H, N₃-H), 4.17-4.12 (m, 2H, H-1 y H-2), 3.93 (d, *J* = 6.13 Hz, H-5), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 9H, 3 x

OCH₃), 3.15 (dd, $J = 16.9$ y 6.5 Hz, H- α), 3.07-2.96 (m, 2H, H-6), 2.29 (sa, 1H, N₁₁-H), 2.22-2.12 (m, 1H, H- α').

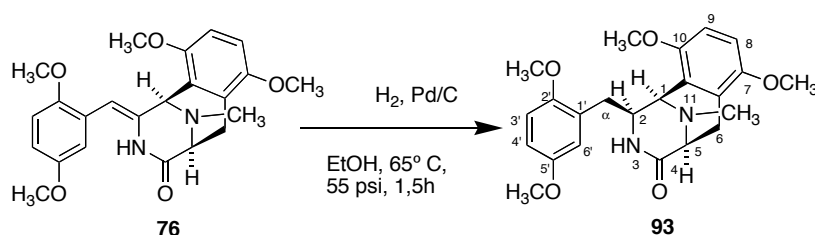
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 172.5 (C-4), 149.9, 149.2, 148.7 y 147.2 (C-8, C-9, C-3' y C-4'), 128.6, 126.7 y 124.43 (C-1', C-6a y C-10a), 121.6 (C-6'), 112.3, 112.2, 112.1 y 112.0 (C-2', C-5', C-7 y C-10), 60.1 (C-2), 56.5, 56.4, 56.3 (4 x OCH₃), 53.6 y 53.5 (C-1 y C-5), 39.4 (C- α), 33.3 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₅: C 66.32, H 6.58, N 7.03

Encontrado: C 66.43, H 6.71, N 7.10

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-11-metil-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)[3]benzazocin 4-ona (**93**)**



Una suspensión del compuesto **76** (269 mg, 0.656 mmoles), y Pd/C 10%wt (161 mg) en etanol absoluto (83 ml) se calienta a 65°C bajo una atmósfera de hidrógeno de 55 psi, durante 1.5 h. Entonces la reacción se filtra a través de un lecho de celite, que se lava con etanol, cloroformo y acetato de etilo. El conjunto de fases orgánicas se evaporan, y el sólido resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para obtener el compuesto **93** como una pasta blanca (221 mg, 0.536 mmoles, 82%).

IR (NaCl) ν : 3374.0 (NH), 1672.9 (CO-N), 1254.1 y 1226.8 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.76-6.67 (m, 4H, H-3', H-4', H-8 y H-9), 6.51 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-6'), 5.50 (sa, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 4.71 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-1), 4.36-4.29 (m, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 3.38 (dd, 1H, $J = 13.6$ y 2.2 Hz, H- α), 2.96-2.94 (m, 1H, H-6), 2.44 (s, 3H, N- CH_3), 1.87 (dd, 1H, $J = 13.2$ y 11.9 Hz, H- α).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 172.7 (C-4), 153.8, 152.2, 151.6 y 151.5 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 126.5 (C-1'), 123.9 (C-6a), 120.9 (C-10a), 117.9

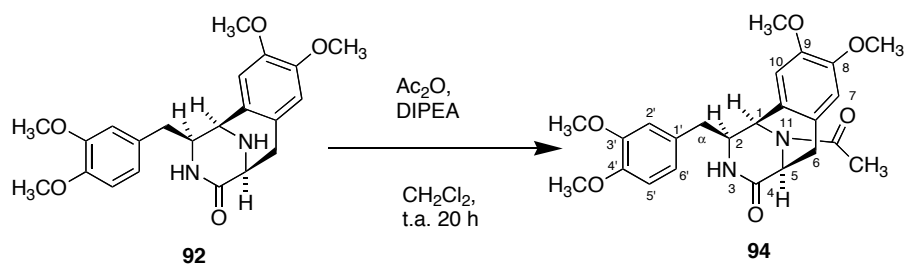
(C-6'), 112.9, 111.8, 108.8 y 107.7 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 58.4 (C-5), 56.1 y 55.6 (4 x OCH₃), 56.0 (C-2), 54.1 (C-1), 40.4 (N-CH₃), 33.6 (C-α), 23.6 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₅: C 66.97, H 6.84, N 6.79

Encontrado: C 67.01, H 6.93, N 6.71

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-11-Acetil-1,5-epimino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxibencil)[3]benzazocin 4-ona (**94**)**



A una solución del compuesto **92** (1.022 g, 2.57 mmoles) en DCM anhidro (5.4 ml) se añade diisopropiletilamina (0.95 ml) y anhídrido acético (0.71 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se agita durante 20 h, se adiciona agua (2 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 10 ml). La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto **94** (0.859 g, 76 %), que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo.

IR (NaCl) ν : 1672.6 (CO-N), 1260.1 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.83- 6.58 (m, 5H, H-2', H-5', H-6', H-7 y H-10), 6.10, 5.86-5.85 y 5.63-5.58 (3m, 1H, H-3), 4.67- 4.65 y 4.18-4.10 (2 m, 3H, H-1, H-2 y H-5), 3.90-3.84 (m, 12H, 4 x OCH₃), 3.25- 2.65 (m, 3H, H-6 y H- α), 2.34-2.07 (m, 4H, H- α y COCH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 169.6 y 167.8 (C-4 y COCH₃), 150.0, 149.5, 148.8 and 147.6 (C-7, C-8, C-1' y C-4'), 127.1, 125.5 y 122.1 (C-1', C-6a y C-10a), 121.6 (C-6'), 112.1, 112.0 y 111.8 (C-2', C-5', C-7 y C-10),

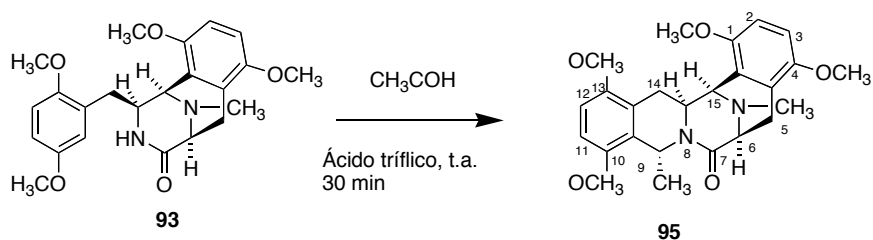
57.8 (C-2), 56.5, 56.4, 56.3 (4 x OCH₃), 55.4 y 49.9 (C-1 y C-5), 38.6 (C- α), 33.2 (C-6), 21.1 (COCH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₆: C 65.44, H 6.41, N 6.36.

Encontrado: C 65.53, H 6.46, N 6.41

(±)-(6*S,9*R**,14*S**,15*R**)-9,16-Dimetil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (95)**



Sobre una disolución de **93** (190 mg, 0.463 mmoles) en ácido triflúico (1 ml), se añade gota a gota acetaldehído (1 ml) a 0° C y bajo atmósfera de argón. Una vez terminada la adición, la reacción se saca del baño y se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adiciona agua (2 ml), y Na₂CO₃ sólido hasta conseguir un pH básico, y la solución resultante se extrae con diclorometano (3 x 15 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora a presión reducida y se purifica por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo obteniéndose el compuesto **95** (35 mg, 17%) en forma de una pasta marrón oscura.

IR (NaCl) ν : 3421.5 (NH), 1646.1 (CO-N), 1256.5 (C-H) cm⁻¹

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.75-6.69 (m, 2H, ArH), 6.60 (s, 2H, ArH), 5.82 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-9), 4.60 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-15), 4.35-4.32 (m, 1H, H-14a), 3.90 (s, 3H, C₁ OCH₃), 3.83-3.78 (m, 1H, H-6), 3.76 (s, 6H, C₄ y C₁₃OCH₃), 3.73 (s, 3H, C₁₀OCH₃), 3.20 (dd, 1H, *J* = 17.6 y 4.2 Hz, H-14), 3.00 (dd 1H *J* = 18.7 y 7.9 Hz, H-5), 2.90 (d, 1H; *J* = 18.7 Hz, H-5), 2.51 (s, 3H, N-CH₃), 2.01 (dd, 1H, *J* = 17.5 y 12.0 Hz, H-14), 1.47 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, 9-CH₃).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 170.8 (C-7), 151.9 (C-1), 151.6 (C-4), 150.8 (C-13) y 150.1 (C-10), 127.1 (C-9a), 123.6 (C-4a), 123.3 (C-13a), 122.1 (C-15a), 108.9, 107.8 y 107.7 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 59.1 (C-6), 56.0, 55.9, 55.8 y 55.6 (4 x OCH_3), 53.7 (C-15), 50.5 (C-14a), 44.8 (C-9), 40.6 (N- CH_3), 26.1 y 23.1 (C-5 y C-14) y 19.6 (C_9CH_3).

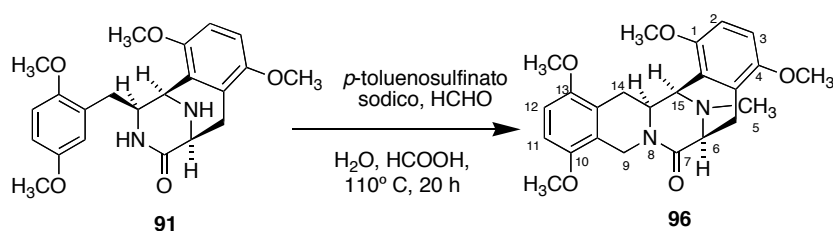
Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: C 68.47, H 6.90, N 6.39.

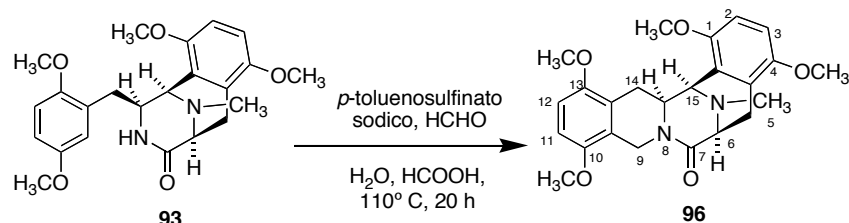
Encontrado: C 68.31, H 6.79, N 6.52

(±)-(6*S,14*S**,15*R**)-16-Metil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (96)**

Método A



Una mezcla del compuesto **91** (129 mg, 0.324 mmoles), *p*-toluenosulfonato de sodio (303 mg, 5 eq), solución acuosa de formaldehído al 35-40 % w/v (1.8 ml), H₂O (0.4 ml) y ácido fórmico (0.22 ml) se agita a reflujo durante 20 h. A continuación la reacción se corta mediante la adición de metanol (0.1 ml) y Na₂CO₃ sólido hasta alcanzar pH = 7, y se extrae con DCM (30 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Así se obtienen 87 mg (63%) del compuesto **96**.

Método B

Una solución del compuesto **93** (24 mg, 0.058 mmoles), *p*-toluenosulfonato sódico (52.2 mg, 5 eq) y solución acuosa de formaldehído al 35-40 % w/v (1.03 ml) en H₂O (1.71 ml) y ácido fórmico (0.35 ml) se calienta a reflujo a 110 °C en atmósfera de argón durante 20 h. A continuación se adiciona metanol (0.1 ml) y Na₂CO₃ sólido hasta pH neutro, y se extrae con DCM (3 x 10 ml). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora y purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Así se obtienen 23 mg (0.054 mmoles, 93%) del compuesto **96**.

P_f: 89-91 °C

IR (NaCl) v: 1653.1 (CO-N), 1257.9 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.63 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz, ArH), 6.52 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, Ar-H), 4.78 (d, 1H, *J* = 19.1 Hz, H-9), 4.45 (dd, 1H, *J* = 5.1 y 1.4 Hz, H-15), 4.23 (d, 1H, *J* = 19.1 Hz, H-9'), 4.00-3.96 (m, 1H, H-14a), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (m, 1H, H-6), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (dd, 1H, *J* = 16.7 y 3.1 Hz, H-14), 3.00-2.98 (m, 2H, H-6), 2.35 (s, 3H, N-CH₃), 1.80 (dd, 1H, *J* = 16.7 y 12.0 Hz, H-14').

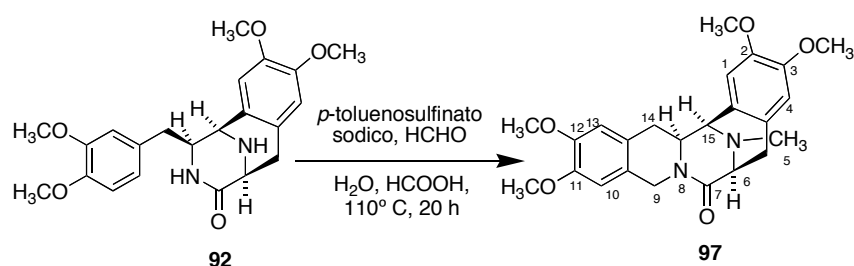
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 171.3 (C-7), 151.9, 151.5, 150.6 y 150.4 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 124.3, 123.6, 121.9 y 121.4 (C-9a, C-13a, C-15a y C-4a), 108.9, 108.1, 108.0 y 107.4 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 59.0 (C-6), 56.3, 55.8, 55.7 y 55.6 (4 x OCH_3 y C-14a), 54.0 (C-15), 40.7 (C-9), 40.4 (N- CH_3), 25.7 (C-14), 23.0 (C-5).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C 67.91, H 6.65, N 6.60

Encontrado: C 67.78, H 6.57, N 6.49

(±)-(6*S**,14*S**,15*R**)-16-Metil-2,3,11,12 tetrametoxi-5, 6, 9, 14, 14a, 15-hexahidro-6, 15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (**97**)



Una mezcla del compuesto **92** (53 mg, 0.128 mmoles), *p*-toluenosulfonato de sodio (77 mg, 5 eq), solución acuosa de formaldehído al 35-40 % w/v (2.25 ml), H₂O (3.75 ml) y ácido fórmico (0.75 ml) se agita a reflujo durante 20 h. Entonces la reacción se corta mediante la adición de metanol (0.3 ml) y Na₂CO₃ sólido hasta pH neutro, y se extrae con DCM (3 x 20 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Así se obtienen 34 mg (60%) del compuesto **97**.

P_f: 130-132 °C

IR (NaCl) ν: 1641.0 (CO-N), 1253.4 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.66-6.62 (m, 4H, H-1, H-4, H-10 y H-13), 4.66 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-9), 4.52 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-9'), 4.15-4.09 (m, 1H, H-14a), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.90-3.83 (m, 1H, H-15), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-6), 3.25 (dd, 1H, *J* = 17.5 y 6.8 Hz, H-5), 2.92 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H-5),

2.74 (dd, 1H, $J=14.7$ y 2.7 Hz, H-14), 2.52 (s, 3H, N-CH₃), 2.43 (d, 1H, $J=14.1$ Hz, H-14').

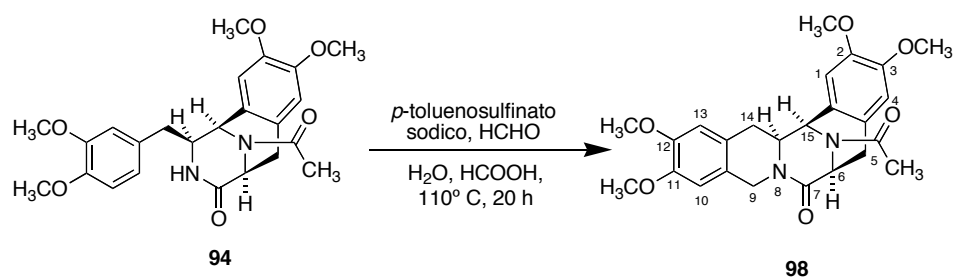
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 171.3 (C-7), 149.3, 148.4, 148.0 y 147.4 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 126.1, 126.0, 123.8 y 122.6 (C-9a, C-13a, C-15a y C-4a), 113.2, 111.9, 111.1 y 109.7 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 60.5 (C-6), 59.9 (C-15), 56.71, 56.68, 56.4, 56.3 y 56.2 (4 x OCH₃ y C-14a), 44.9 (C-9), 40.3 (N-CH₃), 33.8 (C-14), 27.7 (C-5).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₅: C 67.91, H 6.65, N 6.60

Encontrado: C 67.78, H 6.57, N 6.49

(±)-(6*S,14*S**,15*R**)-16-Acetil-2,3,11,12-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15 -iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (**98**)**



Una mezcla del compuesto **94** (97 mg, 0.22 mmoles), *p*-toluenosulfonato de sodio (196 mg, 5 eq), solución acuosa de formaldehído al 35-40 % w/v (3.8 ml), H₂O (5 ml) y ácido fórmico (1 ml) se agita a reflujo durante 24 h. Entonces la reacción se corta mediante la adición de metanol (3 ml) y Na₂CO₃ sólido hasta pH neutro, y se extrae con DCM (3 x 30 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora, para obtener un crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo, para obtener el compuesto **98** (65 mg, 65 %).

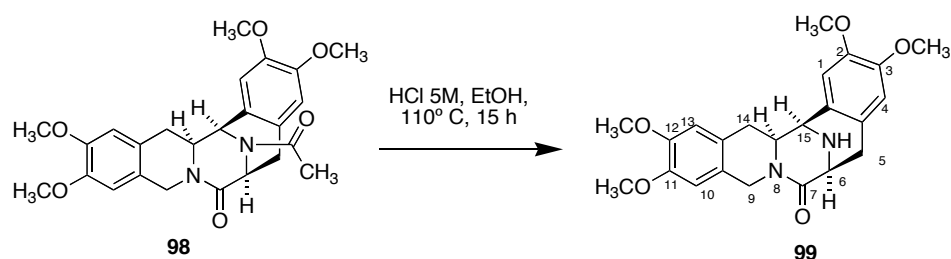
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.82-6.62 (m, 4H, H-1, H-4, H-10 y H-13), 5.83-5.81, 5.55-5.51, 4.97-4.95 y 4.79-4.77 (4m, 2H, H-14a y H-15), 4.59 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H-9), 4.45 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H-9), 4.08-3.92 (m, 1H, H-6), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.30-3.10 (m, 2H, H-5), 2.92-2.85 (m, 1H, H-14), 2.61-2.43 (m, 1H, H-14), 2.16 (s, 3H, CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆: C 66.36, H 6.24, N 6.19

Encontrado: C 66.15, H 6.08, N 6.05

(±)-(6*S,14*S**,15*R**)-2,3,11,12-Tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15 -iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (**99**)**



Una solución del compuesto **98** (65 mg, 0.144 mmol) se disuelve en etanol (2 ml) y se le añaden 0,2 ml de solución 5 M de HCl. Dicha solución se calienta a reflujo durante 15 h., y se corta por adición de solución saturada de NaHCO₃, que se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y aumentando la polaridad a acetato de etilo:metanol (10:1). Así se obtiene el compuesto **99** (56 mg, 95%)

IR (NaCl) ν : 3306.2 (NH), 1636.1 (CO-N), 1265,5 (C-O) cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.67-6.63 (m, 4H, H-1, H-4, H-10 y H-13), 4.58 (s, 2H, H-9), 4.22-3.99 (m, 3H, H-14a, H-15 y H-6), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.16-3.05 (m, 2H, H-5), 2.82 (dd, 1H, J = 15.0 y 2.8 Hz, H-14), 2.54-2.44 (m, 1H, H-14).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 171.0 (C-7), 149.3, 148.4, 148.1 y 147.1 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 126.8, 126.2, 124.9 y 123.8 (C-9a, C-13a, C-15a y

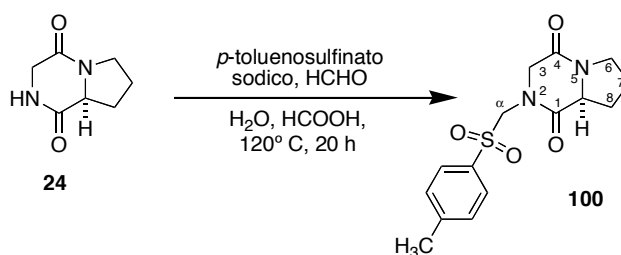
C-4a), 112.3, 112.2, 111.0 y 109.8 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 60.8 (C-6), 59.6 (C-15), 56.7, 56.4 y 56.3 (4 x OCH₃), 56.1 (C-14a), 45.0 (C-9), 34.1 y 33.2 (C-14 y C-5).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₃H₂₆N₂O₅: C 67.30, H 6.38, N 6.82

Encontrado: C 67.29, H 6.31, N 6.79

(8a*S*)-2-(*p*-Toluenosulfonilmetil)-2,3,6,7,8,8a-hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazina-1,4-diona (100**)**



Una solución de 2, 3, 6, 7, 8, 8a-hexahidropirrollo [1,2-*a*]pirazina-1,4-diona **24** (0.602 g, 3.91 mmoles), *p*-toluenosulfonato sódico (2.155 g, 11.73 mmoles, 3 eq) y solución acuosa de formaldehído en 35-40 % w/v (11.1 ml) en agua (3.91 ml) y ácido fórmico (0.85 ml) se calienta a 120 °C bajo atmósfera de argón durante 20 h. Entonces la mezcla de reacción se filtra, y el precipitado se lava con cloroformo. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y eter de petróleo (1:2), para obtener 0.193 g (15%) del compuesto **100**.

P_f: 170-172 °C

IR (NaCl) ν: 1694.0, 1681.9, 1651.8(C=O), 1325.1 y 1143.4 (SO₂) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz Ar-H), 5.01 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, H-α), 4.60 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, H-α), 4.44 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, H-3), 4.17 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, H-3), 4.02-3.96 (m, 1H, H-8a), 2.46 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.33-1.78 (m, 4H, H-7 y H-8).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 167.9 y 163.1 (C-1 y C-4), 146.1 (C-1'), 134.3 (C-4'), 130.3 y 129.2 (C-2', C-3', C-5' y C-6'), 65.9 (C- α), 58.8 (C-8a), 53.0 (C-3), 45.6 (C-6), 28.6 y 23.0 (C-7 y C-8), 22.1 (CH_3).

Análisis elemental (%):

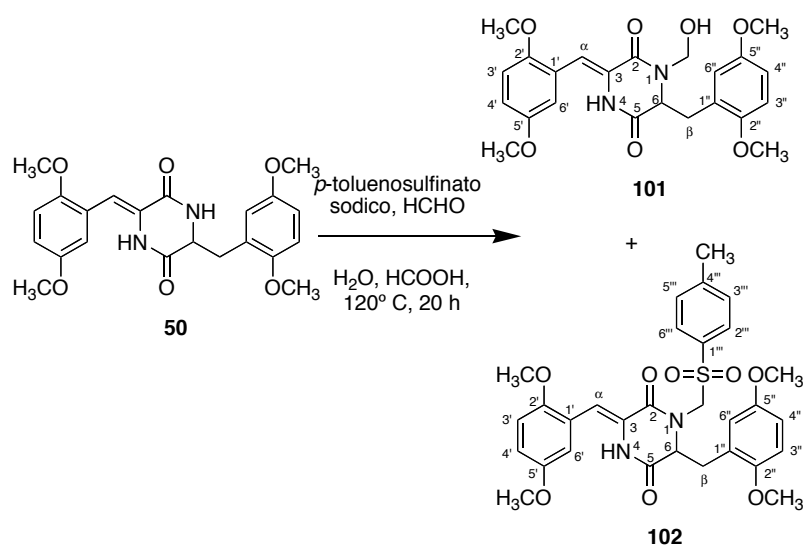
Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

C 55.88, H 5.63, N 8.69, S 9.95

Encontrado:

C 55.80, H 5.59, N 8.79, S 10.03

Ciclación de 50 con *p*-toluenosulfinato sódico: preparación de (±)-6-(2,5-Dimetoxibencil)-3-(2,5-dimetoxibenciliden)-1-hidroximetil-2,5-piperazinadiona (101) y (±)-6-(2,5-Dimetoxibencil)-3-(2,5-dimetoxibenciliden)-1-*p*-toluenosulfonilmetil-2,5-piperazinadiona (102).



Una suspensión de **50** (1 g, 2.427 mmoles), *p*-toluenosulfinato sódico (3.96 g, 0.022 mol, 5 eq) y solución acuosa de formaldehído 35-40 % w/v (4 ml) en agua (7 ml) y ácido fórmico (1.52 ml) se calienta a 120 °C bajo atmósfera de argón durante 5 h. A continuación se añade solución acuosa de formaldehído (20 ml) de nuevo y se continúa el reflujo durante otras 15 h. Entonces la reacción se retira del baño y se observa la presencia de un aceite denso amarillo oscuro en el fondo. Dicho aceite se recoge, se disuelve en DCM, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se evapora a presión reducida y se purifica mediante una cromatografía en gel de sílice con una mezcla acetato de etilo: eter de petróleo (1:2) hasta metanol, obteniendo 0.605 g (1.375 mmoles, 57 %) del compuesto **101** y 0.088 g (6 %) del compuesto **102**, ambos en forma de aceites.

Datos de 101:

IR (NaCl) ν : 3376.3 (OH), 1684.2 (N-CO), 1225.8 cm^{-1}

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.80 (1H, sa, $\text{N}_4\text{-H}$), 6.89-6.51 (m, 7H, H-3', H-4', H-6', H-3'', H-4'', H-6'' y H- α), 5.27 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.69 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.58 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 3.79 (s, 6H, $\text{C}_2\text{'-OCH}_3$ y $\text{C}_2\text{''-OCH}_3$), 3.70 (3H, s, $\text{C}_5\text{'-OCH}_3$), 3.54 (3H, s, $\text{C}_5\text{''-OCH}_3$), 3.24 (1H, dd, $J = 13.7$ Hz, y 5.4 Hz, H- β), 3.13 (1H, dd, $J = 13.7$ y 4.0 Hz, H- β).

^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 166.0 y 160.7 (C-2 y C-5), 154.1 (C-5'), 153.7 (C-5''), 152.5 (C-2''), 150.65 (C-2'), 126.2 (C-3), 123.9 (C-1''), 123.4 (C-1'), 118.0 (C-6''), 116.7* (C-4''), 115.4 (C-6'), 114.0 (C-3'), 113.8* (C-4'), 113.6 (C- α), 111.5 (C-3''), 71.2 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 61.3 (C-6), 57.20, 56.14, 56.03 y 55.73 (4 x OCH_3), 34.2 (C- β).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ C 62.43, H 5.92, N 6.33

Encontrado: C 62.54, H 5.98, N 6.21

Datos de 102:

^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (1H, sa, $\text{N}_4\text{-H}$), 7.78 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ts-H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ts-H), 6.86 (s, 2H, Ar-H), 6.65 (s, 2H, Ar-H), 6.55 (sa, 1H, Ar-H), 6.51 (sa, 1H, Ar-H), 6.25 (s, 1H, H- α), 5.67 (d,

^1H , $J = 14.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 4.87 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 3.88 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 3.83 (s, 3H, $\text{C}_{2'}\text{-OCH}_3$) 3.80 (s, 3H, $\text{C}_{2''}\text{-OCH}_3$), 3.71 (3H, s, $\text{C}_{5'}\text{-OCH}_3$), 3.49 (1H, dd, $J = 13.9$ Hz, y 5.1 Hz, H- β), 3.42 (3H, s, $\text{C}_{5''}\text{-OCH}_3$), 2.92 (1H, dd, $J = 13.9$ y 3.9 Hz, H- β). 2.41 (s, 3H, Ts- CH_3).

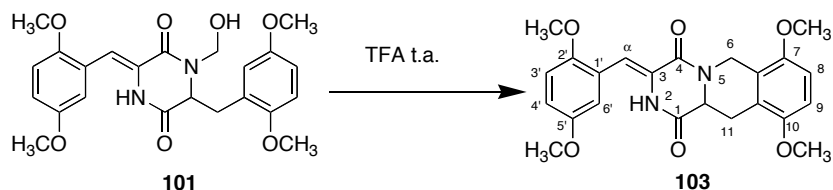
^{13}C -RMN (63MHz, CDCl_3) δ : 165.2 (C-2), 159.5 (C-5), 154.2 (C-5'), 153.7 (C-5''), 152.4 (C-2''), 150.5 (C-2'), 145.9 (C-1'''), 134.1 (C-4'''), 130.3 y 129.2 (C-2''', C-3''', C-5''' y C-6'''), 124.7 (C-3), 123.2 y 123.1 (C-1' y C-1''), 117.6 (C-6''), 116.9* (C-4''), 115.6 (C-6'), 114.6 (C-3'), 114.3* (C-4'), 114.1 (C- α), 111.3 (C-3''), 64.4 ($\text{CH}_2\text{-SO}_2$), 61.6 (C-6), 57.3, 56.1, 56.0 y 55.5 (4 x OCH_3), 32.3 (C- β) y 22.2 (CH_3).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ C 62.05, H 5.55, N 4.82, S 5.52

Encontrado: C 62.21, H 5.64, N 4.64, S 5.34

7,10-Dimetoxi-3-(2',5'-dimetoxibenciliden)-2,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (103)



Una solución de **101** (73 mg, 0.165 mmoles) en TFA (0.6 ml) se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 20 h., y al cabo de este tiempo se adiciona agua y NaHCO₃ sólido hasta pH neutro. La reacción se extrae con cloroformo (3 x 20 ml), y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida, para obtener 68 mg (97%) del compuesto **103**.

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ: 8.75 (s, 1H, N₂-H), 7.03- 6.76 (m, 5H, H-3', H-4', H-6', H-8 y H-9); 6.72 (s, 1H, H-α); 5.52 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, H-6); 4.32 (dd, 1H, *J* = 12.2 y 3.9 Hz, H-11a); 4.14 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, H-6); 3.91; 3.84; 3.81 y 3.80 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH₃); 3.62 (dd, 1H, *J* = 17.1 y 3.6 Hz, H-11); 2.79 (dd, 1H, *J* = 17.1 y 13.2 Hz, H-11).

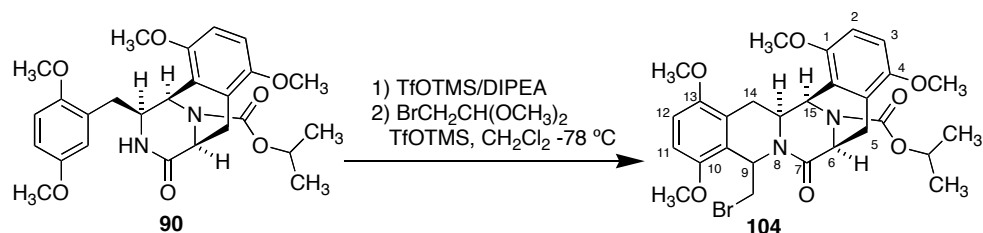
¹³C-RMN (63MHz, CDCl₃) δ: 165.0 (C-1); 157.7 (C-4); 154.4, 151.2, 150.6 y 150.4 (C-7, C-10, C-2', C-5'); 126.0, 123.6, 122.7 y 122.1 (C-6a, C-10a, C-3 y C-1'); 116.7 (C-6'); 115.7 y 114.0 (C-3' y C-4'); 113.6 (C-α); 108.3 y 108.1 (C-8 y C-9); 57.1 (C-11a), 56.3; 56.14; 56.09 y 55.9 (4 x OCH₃); 41.7 (C-6); 29.3 (C-11).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₃H₂₄N₂O₆ C 65.08, H 5.70, N 6.60

Encontrado: C 55.89, H 5.59, N 6.73

9-Bromometil-15-isopropiloxicarbonil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (104)



A una solución de compuesto **90** (200 mg, 0.413 mmoles), en DCM anhidro (7 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade triflato de trimetilsililo (1 ml) y DIPEA (0.1 ml). La solución se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Entonces se añade bromoacetaldehído dimetilacetal (0.06 ml, 0.5 mmoles) y a continuación triflato de trimetilsililo (0.01 ml). La reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h, se corta por adición de NH_4Cl saturada 1 M (4 ml), y se extrae con cloroformo (3 x 10 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo: eter de petróleo (1:3) hasta acetato de etilo, obteniéndose 150 mg (63 %) del compuesto **104**.

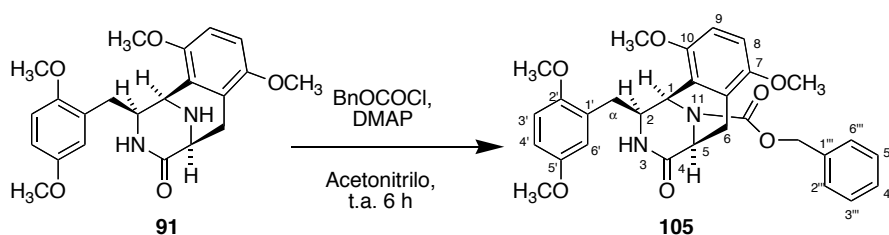
^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) δ : 6.81-6.52 (m, 4H, H-2,H-3, H-11 y H-12), 6.62 (sa, 1H, H-15), 5.34-5.28 (m, 1H, H-9), 4.71-4.64 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.33-4.21 (m, 1H, H-6), 4.17-4.09 (m, 1H, H-14a), 4.05-3.94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.81, 3.73, 3.69, 3.65 (4 s, 4 x 3H, 4 OCH_3), 3.41-2.29 (m, 4H, H-5 y H-14), 1.12-0.91 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_6$ C 58.64, H 5.80, N 4.88

Encontrado: C 58.61, H 5.79, N 4.85

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-11-Benciloxycarbonil-1,5-epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxi)bencil[3]benzazocin-4-ona (105)**



A una solución de compuesto **91** (300 mg, 0.754 mmoles) en acetonitrilo (15.33 ml) se añade 4-dimetilaminopiridina (325.5 mg) y cloroformiato de bencilo (0.3834 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se agita durante 2 h., se añade de nuevo cloroformiato de bencilo (0.3834 ml) y se agita durante 4 h. más. Se adiciona agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo: eter de petróleo (1:1) para obtener el compuesto **105** (341 mg, 85%)

IR (NaCl) ν : 3374.0 (NH), 1703.4 (N-CO-O), 1681.2 (CO-N), 1261.4 y 1226.1 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.42-7.36 (m, 5H, Bn-H''), 6.88-6.54 (m, 5H, H-3', H-4', H-6', H-8 y H-9), 5.90-5.67 (m, 1H, H-3), 5.37-5.10 (m, 2H, CH₂-Bn''), 5.09-4.91 (m, 1H, H-1), 4.34-4.23 (m, 1H, H-2), 3.95-3.67 (m, 12H, 4 OCH₃), 3.57-3.48 (m, 1H, H-5), 3.34-2.93 (m, 3H, H-6 y H- α), 2.08-1.93 (m, 1H, H- α).

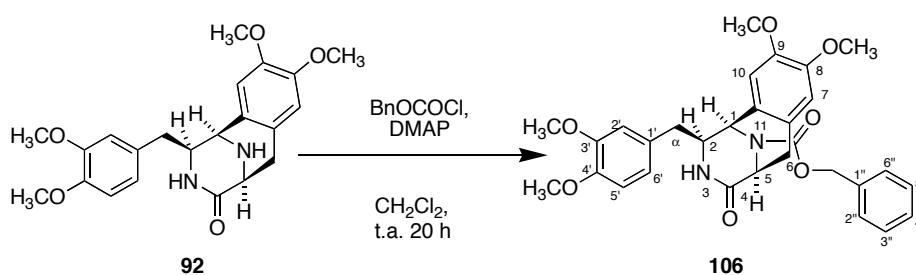
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 170.3 (C-4), 155.6, 154.0, 152.2, 151.8, 150.8 (COOBn, C-2', C-5', C-8, C-9), 136.4 y 135.6 (C-1''), 129.0, 128.98, 128.78, 128.63 y 128.43 (Bn''-CH), 128.2, 126.0, 124.3 y 122.8 (C-1', C-6a y C-10a), 118.0, 117.8, 115.1, 114.3, 113.2, 111.9, 111.5, 109.5 y 108.2 (C-6', C-3', C-4', C-8 y C-9), 70.2, 68.1 y 68.0 ($\text{CH}_2\text{-Bn''}$), 57.3 y 56.4 (C-2), 56.1, 55.9, 55.8 y 54.8 (4 OCH_3), 53.1, 52.2 y 47.6 (C-5 y C-1), 33.5 (C- α), 28.4 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: C 67.66, H 6.06, N 5.26.

Encontrado: C 67.81, H 5.93, N 5.31

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-11-Benciloxycarbonil-1,5-epimino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxi)bencil[3]benzazocin-4-ona (106)**



A una solución del compuesto **92** (127 mg, 0.319 mmoles) en acetonitrilo seco (6.4 ml) se añade a temperatura ambiente, 4-dimetilaminopiridina (137 mg) y cloroformiato de bencilo (0.160 ml). Se agita a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 20 h., se adiciona agua (5 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose el compuesto **106** (163 mg, 0.306 mmoles, 96 %) que se purifica en cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo.

IR (NaCl) ν : 3298.0 (NH), 1701.6 (N-CO-O), 1674.1 (CO-N), 1262.3 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.38 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' y H-6''), 6.84- 6.11 (m, 5H, H-2', H-5', H-6', H-7 y H-10), 5.37- 4.89 (m, 4H, H-3 y CH₂-O), 3.92, 3.90, 3.88, 3.87, 3.84, 3.83, 3.81 y 3.80 (8 s, 12H, 4 x OCH₃), 3.64-3.58, 3.35-2.79 y 1.8-1.25 (3 m, 7H, H-1, H-2, H-5, H-6 y H- α).

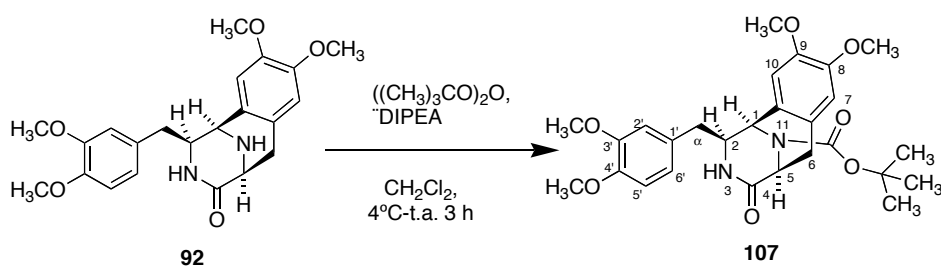
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 169.0 (C-7), 153.4 y 153.1 (COOCH_2Bn), 148.1, 148.0, 147.8, 147.7, 146.94 y 146.88 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 134.9, 134.8 y 134.1 (C-Ar), 128.2, 128.1, 128.0 y 127.6 (C-Ar), 127.55, 127.51, 127.3 y 127.0 (CH-Ar), 125.3, 125.0, 123.9 y 123.4 (C-Ar), 120.5, 120.4, 110.9, 110.6, 110.4, 110.3, 108.0 y 107.8 (CH-Ar), 68.7, 66.9 y 66.8 (COOCH_2Bn), 61.0 y 60.8 (C-2), 55.1 y 54.9 (4 x OCH_3), 52.1, 51.5, 50.9 y 49.7 (C-1 y C-5), 40.2 (C- α), 30.3 y 29.7 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: C 67.66, H 6.06, N 5.26

Encontrado: C 67.81, H 5.93, N 5.31

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxi)bencil-11-tercbutiloxi carbonil[3]benzazocin-4-ona (107)**



Una solución del compuesto **92** (56 mg, 0.1407 mmoles), trietilamina (0.0215 ml, 0.154 mmoles, 1.1 eq) y dicarbonato de *diterc*butilo (15.66 mg, 0.015 mmoles, 1.1 eq) en DCM anhidro (1 ml) se agita en atmósfera de argón y a 4° C durante 1 h. A continuación se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 h más, se adiciona agua (1 ml), y se extrae con CHCl₃ (3 x 3 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida, para obtener un crudo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Así se obtiene el compuesto **107** (47 mg, 0.094 mmoles, 67 %).

P_f: 72-74 °C

IR (NaCl) ν: 1807.1 (N-CO-O) 1681.6 (CO-N), 1260.3 (C-H) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6.87-6.59 (m, 5H, H-2', H-5', H-6', H-7 y H-8), 5.53 (sa, 1H, N₃-H), 5.34- 4.86 y 4.17-4.08 (2m, 3H, H-1, H-2 y H-5), 3.90, 3.88 y 3.75 (3 s, 12H, 4 x OCH₃), 3.22-3.18 (m, 3H, H-6 y H-α), 2.30-2.17 (m, 1H, H-α), 1.54- 1.49 (m, 9H, CH₃-Boc).

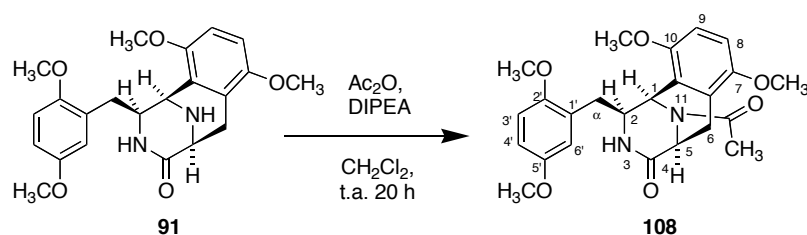
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 69.2 (C-4), 151.9 (COO^tBu), 148.5, 147.9, 147.3, 145.9 y 145.7 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 126.7, 124.8 y 121.1 (C-1', C-6a y C-10a), 120.2, 110.8, 110.66 y 110.3 (C-2', C-5', C-6', C-7 y C-10), 84.17 y 80.2 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 56.8 (C-2), 55.1, 54.95, 54.92 y 54.96 (4 x OCH_3), 51.9 y 50.4 (C-1 y C-5), 42.4 y 37.3 (C- α), 30.9 y 28.7 (C-6), 21.7 y 26.4 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$: C 65.04, H 6.87, N 5.62

Encontrado: C 65.15, H 6.92, N 5.57

(±)-(1*R,2*S**,5*S**)-11-Acetil-1,5-epimino-7,10-dimetoxi-3-(2,5-dimetoxibencil)[3]benzazocin-4-ona (108)**



A una solución del compuesto **91** (1.407 g, 3.535 mmoles) en DCM anhidro (8.75 ml) se añade diisopropiletilamina (1.3 ml) y anhídrido acético (1.12 ml, 3 eq) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Se agita durante 20 h. A continuación se adiciona agua (3 ml), y se extrae con cloroformo. Se lava con solución saturada de NaHCO₃, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para obtener el compuesto **108** (1.258 g, 2.859 mmoles, 81 %), que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo

P_f: 104-106 °C

IR (NaCl) ν : 3374.6 (NH), 1671.5 (CO-N), 1259.7 y 1226.9 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.80-6.32 (m, 5H, H-3', H-4', H-5', H-8 y H-9), 5.80- 5.69 (m, 1H, N₃-H), 5.49-5.43 y 4.68-4.65 (2 m, 1H, H-1), 4.30-4.10 (m, 1H, H-2), 3.84-3.73 (m, 12 H, 4 x OCH₃), 3.51-2.95 (m, 4H, H-5, H-6 y H- α), 2.24-2.0 (m, 3H, COCH₃), 1.44-1.38 (m, 1H, H- α).

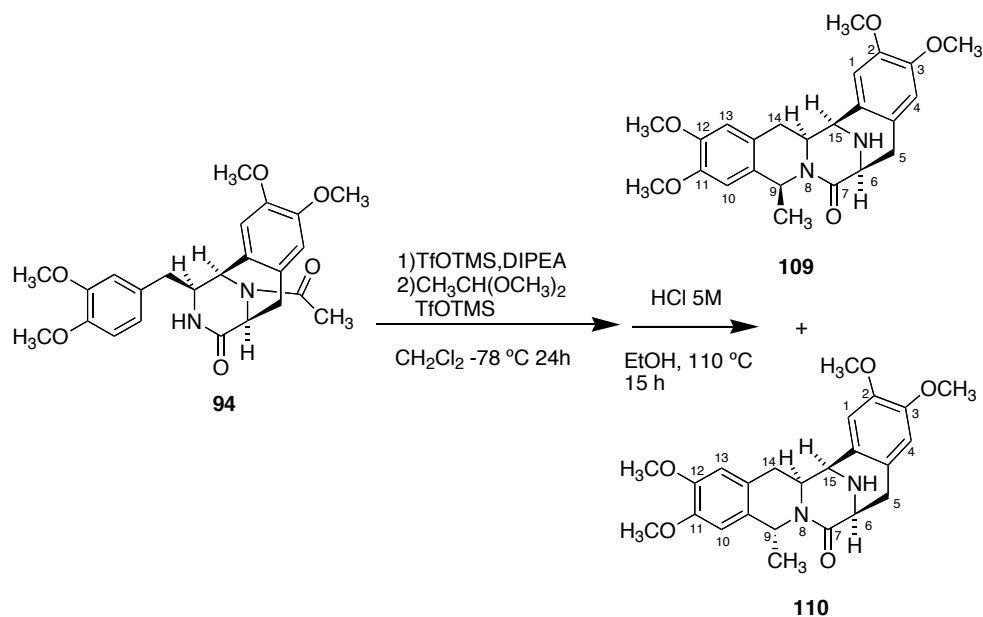
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 168.2, 166.6 y 166.2 (C-4 y COCH_3), 152.6, 152.5, 151.1, 150.7, 150.6, 150.2, 149.5 y 148.7 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 124.5, 124.2, 123.8, 122.4, 120.0 y 119.2 (C-1', C-6a y C-10a), 116.6 y 116.3 (C-6'), 111.8, 111.7, 110.4, 108.4, 108.0, 107.0 y 106.6 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 56.0 y 55.5 (C-5), 54.6, 54.5, 54.4, 54.3, y 54.2 (4 x OCH_3), 53.1, 50.5, 49.2, 47.7 y 43.5 (C-2 y C-1), 32.5 y 32.1 (C- α), 27.7 y 26.6 (C-6), 20.3 y 19.7 (COCH_3)

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C 65.44, H 6.41, N 6.36

Encontrado: C 65.31, H 6.34, N 6.31

9-Metil-2,3,11,12-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-isoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (109 y 110)



A una solución del compuesto **94** (125 mg, 0.283 mmoles) en DCM anhidro (4.9 ml) en atmósfera de argón se añade cloruro de trimetilsililo (0.033 ml) seguido de trietilamina (0.044 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y entonces se añade acetaldehído dimetil acetal (0.030 ml, 1 eq) y triflato de trimetilsililo (0.153 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. y se corta por adición de solución de KHCO_3 al 10 % (3 ml). Se extrae con cloroformo (3 x 10 ml) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se disuelve en etanol (2.7 ml), al que se añade solución de HCl 5 M (1.1 ml). La solución se calienta a reflujo durante 15 h. Entonces se añade NaHCO_3 hasta pH neutro y se liofiliza para eliminar el agua y el etanol. El sólido resultante se lava con cloroformo y las fases orgánicas se evaporan a presión reducida para obtener un sólido que

contiene los dos isómeros **109** y **110** en proporción 1:1.2 y que se purifica mediante cromatografía en columna con acetato de etilo (92 mg, 77%).

Datos de **109**:

IR (NaCl) ν : 3309.7 (NH), 1636.5 (CO-N), 1280.9 (C-O) cm^{-1}

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.64, 6.62, 6.61 y 6.57 (4 s, 4 x 1H, H-1, H-4, H-13 y H-10), 5.64 (c, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-9), 4.12 (s, 1H, H-15), 4.00 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, H-6), 3.88, 3.879, 3.86 y 3.85 (4 s, 4 x 1H, 4 x OCH_3), 3.70 (dd, 1H, $J = 7.2$ y 1.9 Hz, H-14), 3.40 (dd, 1H, $J = 9.1$ y 7.5 Hz, H-14a), 3.15 (dd, 1H, $J = 10.0$ y 3.7 Hz, H-5), 3.04 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 2.86 (dd, 1H, $J = 9.3$ y 1.9 Hz, H-14), 1.13 (d, 3H, $J = 4$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}_3$)

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 169.1 (C-7), 148.9* (C-2), 148.3 (C-12), 148.2 (C-11), 148.1* (C-3), 130.2 y 128.5 (C-13a y C-9a), 125.4 (C-15a y C-4a), 112.1 y 111.9 (C-1 y C-4), 110.0 (C-10), 109.3 (C-13), 56.8 (C-14a), 56.40, 56.38 y 56.2 (4 x OCH_3), 54.2 (C-6) 53.8 (C-15), 48.4 (C-9), 35.0 (C-14), 30.1 (C-5) y 21.3 ($\text{C}_9\text{-CH}_3$).

Análisis elemental (%):

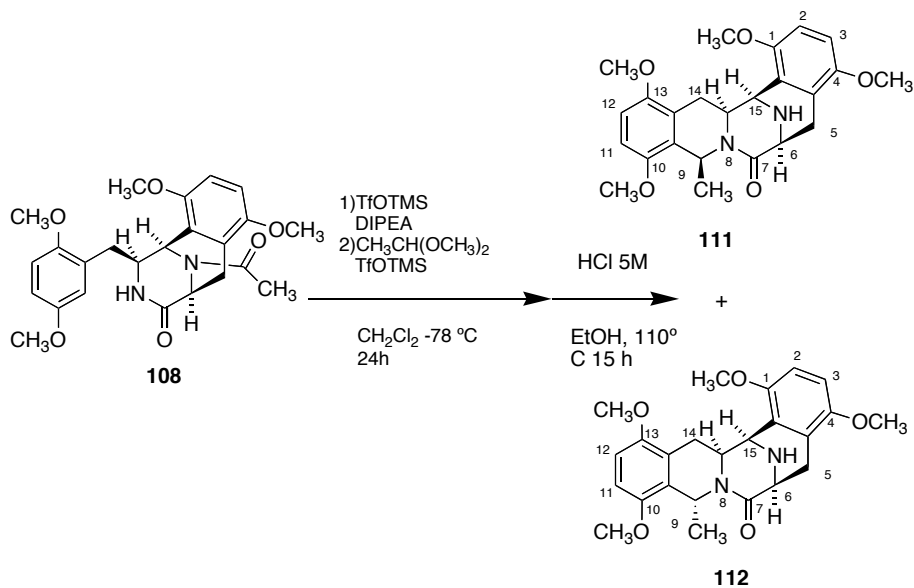
Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ C 67.91, H 6.65, N 6.60

Encontrado: C 67.98, H 6.76, N 6.65

Datos de **110** (descrito a partir de una mezcla de los diastereoisómeros **109-110**) :

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.68- 6.51 (m, 4H, H-1, H-4, H-13 y H-10), 5.24 (c, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-9), 4.34- 4.00 (m, 2H, H-15 y H-6), 3.95, 3.93, 3.91 y 3.85 (4 s, 4 x 1H, 4 x OCH_3), 3.24-2.61 (m, 4H, H-14, H-14a, H-5), 2.45 (dd, 1H, $J = 14.9$ y 11.7 Hz, H-14), 0.99 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}_3$).

**9-Metil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoiso
quino[3,2-b][3]benzazocin-7-ona (111 y 112)**



A una solución del compuesto **108** (100 mg, 0.227 mmoles) en DCM anhidro (0.4 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade cloruro de trimetilsililo (0.032 ml) seguido de Et_3N (0.035 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y entonces se añade acetaldehido dimetil acetal (0.024 ml, 1 eq) y a continuación triflato de trimetilsililo (0.123 ml), se agita a temperatura ambiente durante 15 h. y se adiciona solución de KHCO_3 al 10 % (2 ml). Se extrae con cloroformo (3 x 10 ml), que se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se disuelve en etanol (2.25 ml) y al que se añade solución de HCl 5 M (0.75 ml). La solución resultante se calienta a reflujo durante 15 h, se añade NaHCO_3 hasta pH neutro y se liofiliza para eliminar el agua y el etanol. El sólido obtenido se lava con cloroformo y las fases orgánicas de los lavados se evaporan a presión reducida para obtener un sólido que contiene los isómeros **111** y **112** en proporción 1:2 (65 mg,

0.153, 67%). La mezcla de isómeros se purifica por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Datos de **112** (descrito a partir de los espectros de una mezcla):

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.75-6.66 (m, 2H, ArH), 6.62 (s, 2H, ArH), 5.84 (c, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-9), 4.87 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H-15), 4.27-4.23 (m, 1H, H-14a), 4.12 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-6), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, 2 x OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.31-2.79 (m, 3H, H-14 y H-5), 2.03-1.97 (m, 1H, H-14), 1.47 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 9- CH_3).

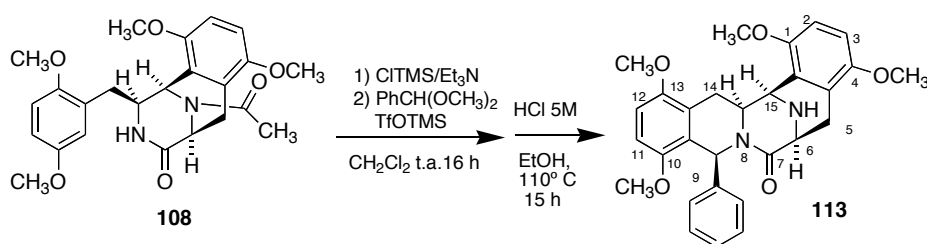
^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.8 (C-7), 152.1, 151.0, 150.9 y 150.2 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 127.2 (C-9a), 125.9 (C-4a), 124.3 (C-13a), 123.2 (C-15a), 107.9, 107.8 y 107.7 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 62.0 (C-6), 56.1, 55.9, 55.8 y 55.6 (4 x OCH_3), 53.2 (C-15), 47.2 (C-14a), 44.6 (C-9), 27.5 y 26.6 (C-14 y C-5) y 19.7 (9- CH_3).

Datos de **111** (descrito a partir de los espectros de una mezcla):

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.75-6.66 (m, 4H, ArH), 5.68 (c, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-9), 4.65 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-15), 4.20-4.16 (m, 1H, H-14a), 4.02 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.31-2.79 (m, 3H, H-14 y H-5), 2.03-1.97 (m, 1H, H-14), 1.01 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, C₉CH₃).

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 (C-7), 152.0, 150.7, 150.3 y 149.9 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 128.8 (C-9a), 125.1 (C-4a), 124.8 (C-13a), 123.8 (C-15a), 109.28, 109.27, 109.1 y 108.8 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 61.2 (C-6), 56.5, 56.0, 55.98 y 55.8 (4 x OCH_3), 53.6 (C-15), 49.1 (C-14a), 45.5 (C-9), 25.1 y 23.1 (C-14 y C-5) y 21.8 (C₉CH₃).

(±)-(6*S,9*S**,14*S**,15*R**)-9-Fenil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (**113**)**



A una solución del compuesto **108** (100 mg, 0.227 mmoles) en DCM anhidro (0.4 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade cloruro de trimetilsililo (0.032 ml) seguido de Et₃N (0.035 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se añade bezaldehido dimetil acetal (0.05 ml), triflato de trimetilsililo (0.123 ml), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. más. A continuación se adiciona solución de KHCO₃ al 10 % (2 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 10 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se disuelve en etanol (2.1 ml) al que se añade solución de HCl 5 M (0.7 ml). La solución se calienta a reflujo durante 15 h, se añade NaHCO₃ hasta pH neutro y se liofiliza para eliminar el agua y el etanol. El sólido resultante se lava con cloroformo y las fases orgánicas de los lavados se evaporan a presión reducida para obtener el compuesto **113** (73 mg, 66 %), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo.

IR (NaCl) ν : 3375.0 (NH), 1661.5 (CO-N), 1254.2 (C-O) cm⁻¹

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.27-7.04 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' y H-6'), 7.02-6.81 (m, 1H, H-4'), 6.77-6.72 (m, 2H, Ar H), 6.53 (s, 1H, Ar H),

6.44 (s, 1H, Ar H), 5.60 (s, 1H, H-9), 4.71 (s, 1H, H-15), 4.32-4.24 (m, 1H, H-14a), 3.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 3.83, 3.81, 3.59 y 3.58 (4 s, 4 x 3H, 4 x OCH₃), 3.43-3.38 (m, 1H, H-14), 3.15 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H-5), 2.94 (dd, 1H, $J = 17.9$ y 7.3 Hz, H-5), 2.03-1.90 (m, 2H, H-14 y NH).

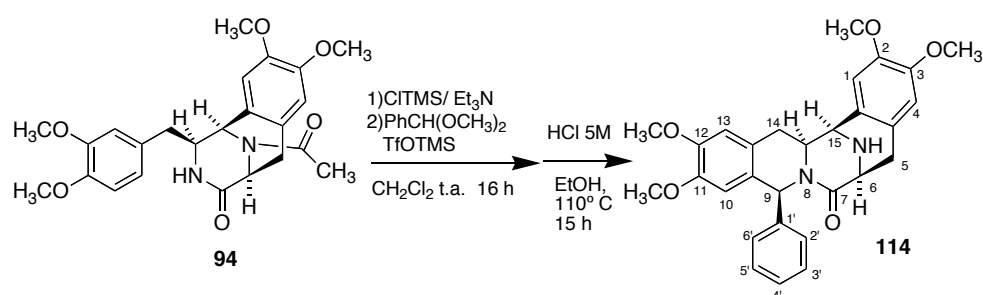
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 172.9 (C-7), 151.9, 1151.7, 151.6 y 150.8 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 129.4, 128.6, 128.4 y 128.8 (C-2', C-3', C-4', C-5' y C-6'), 126.3, 124.8, 123.7 y 123.6 (C-13a, C-9a, C-15a y C-4a), 114.9, 108.9, 107.7 y 107.3 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 56.8 y 56.1 (4 x OCH₃), 56.0 (C-9), 55.7 (C-14a), 52.4 (C-6), 47.9 (C-15), 32.1 (C-14) y 29.0 (C-5).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₉H₃₀N₂O₅ C 71.59, H 6.21, N 5.76

Encontrado: C 71.73, H 6.34, N 5.82

(±)-(6*S,9*S**,14*S**,15*R**)-9-fenil-2,3,11,12 tetrametoxi-5,6,9, 14, 14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (**114**)**



A una solución de compuesto **94** (182 mg, 0.413 mmoles), en DCM anhidro (1.7 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade cloruro de trimetilsililo (0.0542 ml) seguido de trietilamina (0.0637 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añade benzaldehído dimetilacetal (0.091 ml, 1.5 eq) y a continuación triflato de trimetilsililo (0.224 ml), observándose la aparición de una coloración negra. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se corta por adición de KHCO_3 1 M (3 ml), y se extrae con cloroformo (3 x 5 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se disuelve en etanol (4.93 ml) y al que se añade HCl 5 M (1.65 ml). La solución se calienta a reflujo durante 15 h, se neutraliza con NaHCO_3 y se liofiliza. El sólido resultante se lava con cloroformo y se evapora a presión reducida para dar **114** como un único diastereoisómero (191 mg, 95%) que puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo: metanol (20:1).

IR (NaCl) ν : 1640.2 (CO-N), 1260.7 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.24-7.16 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5' y H-6'), 6.60 (s, 1H, H-9), 6.53 (s, 2H, H-1 y H-4), 6.47 (s, 1H, H-13), 6.24 (s, 1H, H-10), 4.23-4.10 (m, 2H, H-14a y H-15), 3.85* (s, 1H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$), 3.83-3.80 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 1H, $\text{C}_{12}\text{-OCH}_3$), 3.76* (s, 1H, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$), 3.56 (s, 1H, $\text{C}_{11}\text{-OCH}_3$), 3.00-2.94 (m, 2H, H-5), 2.57 (dd, 1H, $J = 15.8$ y 3.6 Hz, H-14), 2.43 (dd, 1H, $J = 15.6$ y 10.4 Hz, H-14).

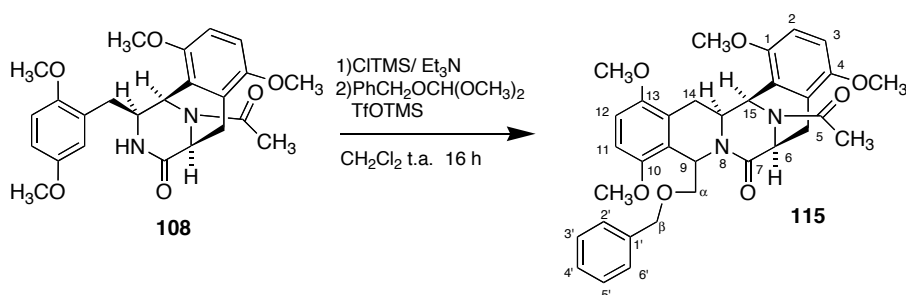
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 171.4 (C-7), 149.4* (C-2), 148.3 (C-12), 148.1 (C-11), 147.0* (C-3), 143.6 (C-1'), 129.3 y 128.8 (C-2', C-3', C-5' y C-6'), 128.0 (C-4'), 126.4 (C-13a), 126.1 (C-15a), 125.3 (C-9a), 125.1 (C-4a), 113.0 (C-1) y 112.1 (C-4), 111.2 (C-10), 110.6 (C-13), 56.8 y 56.3 (4 x OCH_3), 55.4 (C-9), 54.6 (C-14a), 54.0 (C-6) 53.5 (C-15), 33.8 (C-14) y 31.7 (C-5).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ C 71.59, H 6.21, N 5.76

Encontrado: C 71.67, H 6.39, N 5.70

15-Acetil-9-benciloxi-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-ona (115)



A una solución de compuesto **108** (50 mg, 0.113 mmoles), en DCM anhidro (0.4 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade cloruro de trimetilsililo (0.016 ml) seguido de trietilamina (0.017 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añade benciloxiacetaldehído dimetilacetal (0.052 ml, 1.5 eq) y a continuación triflato de trimetilsililo (0.06 ml), observándose la aparición de una coloración negra. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se corta por adición de KHCO_3 1 M (3 ml), y se extrae con cloroformo (3 x 5 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo: éter de petróleo (1:1) obteniéndose 61 mg (97%) del compuesto **115**.

IR (NaCl) ν : 1655.7 (CO-N), 1260.3 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.48- 7.17 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H'5' y H-6'), 6.88-6.11 (m, 4H, H-2, H-3, H-11 y H-12), 5.61, 4.71 y 4.40-4.27 (2 sa y 1 m, 2H, H-14a y H-15), 3.96-3.85 (m, 4H, H- β y H- α), 3.82-3.50

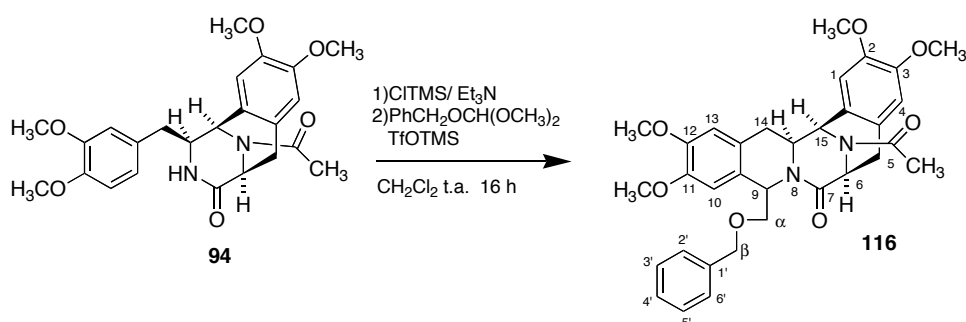
(m, 12H, 4 x OCH₃), 3.50-3.37 (m, 1H, H-6), 3.27-2.66 (m, 4H, H-5 y H-14), 2.09 (s, 3H, N-CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₃₃H₃₆N₂O₇ C 69.21, H 6.34, N 4.89

Encontrado: C 69.13, H 6.25, N 4.93

15-Acetil-9-benciloxi-2,3,11,12-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-b][3]benzazocin-7-ona (116)



A una solución de compuesto **94** (85 mg, 0.193 mmoles), en DCM anhidro (0.7 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añade cloruro de trimetilsililo (0.027 ml) seguido de trietilamina (0.03 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añade benciloxiacetaldehído dimetilacetal (0.088 ml, 1.5 eq) y a continuación triflato de trimetilsililo (0.1 ml), observándose la aparición de una coloración negra. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h, se corta por adición de KHCO_3 1 M (3 ml), y se extrae con cloroformo (3 x 5 ml). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un crudo que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo: eter de petróleo (1:1) obteniéndose 95 mg (88%) del compuesto **116**.

IR (NaCl) ν : 1660.9 (CO-N), 1258.0 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.32- 7.17 (m, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5' y H-6'), 6.93-6.90 y 6.72- 6.55 (2m, 2 x 2H, H-1, H-4, H-10 y H-13), 5.74-5.73, 5.48-5.45 y 5.25-5.23 (3m, 2H, H-14a y H-15), 4.85-4.72 (m, 2H, H- β), 4.34-4.31 y 4.10-4.04 (2m, 2H, H- α), 3.89, 3.86, 3.84 y 3.82 (4s, 4 x

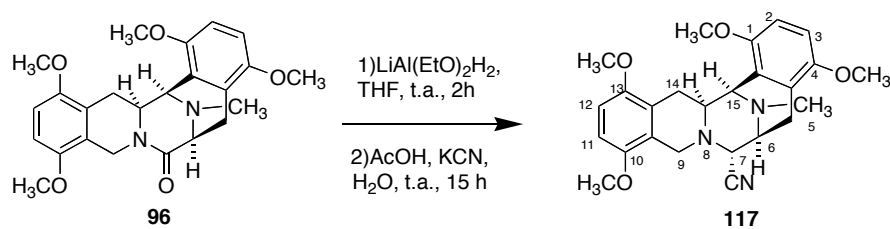
3H, OCH₃), 3.48-3.32 (m, 1H, H-6), 3.28-3.19 y 2.89-2.76 (2m, 2 x 2H, H-5 y H-14), 2.14 (s, 3H, N-CO-CH₃).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₃₃H₃₆N₂O₇ C 69.21, H 6.34, N 4.89

Encontrado: C 69.05, H 6.26, N 4.97

(±)-(6*S**,7*R**,14*S**,15*R**)-16-Metil-1,4,10,13-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-carbonitrilo (117)



A una solución 2 M de LiAlH_4 en THF (2.03 ml) se añade acetato de etilo anhidro (0.4 ml, 40 eq) a 0 °C y bajo atmósfera de argón y se agita a 0°C durante 2 h. A continuación se añade el compuesto **96** (43 mg, 0.101mmoles) en THF seco (3 ml) y se agita dejándose llegar a temperatura ambiente durante 5 h. Entonces se añaden ácido acético glacial (0.9 ml) y, lentamente, solución 4.88 M de KCN en agua (1.6 ml), observándose la liberación de HCN. La mezcla de reacción se agita durante 15 h más y entonces se adiciona de solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo (3 x 5 ml). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se evapora a presión reducida y se purifica por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo, obteniéndose 34 mg (64%) del compuesto **117**.

IR (NaCl) ν : 2359.1 (CN), 1256.5 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.71, 6.68, 6.65 y 6.64 (4s, 4 x 1H, ArH), 4.38 (sa, 1H, H-7), 4.00 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H-9), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.82-3.79 (m, 1H, H-15), 3.78, 3.74 y 3.73 (3s, 3 x 3H, OCH_3), 3.35 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 3.16-2.81 (m, 4H, H-9, H-14, H-14a, H-5), 2.67 (d, 1H; J

= 18.7 Hz, H-5), 2.39 (s, 3H, N-CH₃), 2,12 (dd, 1H, J = 16.3 y 10.6 Hz, H-14).

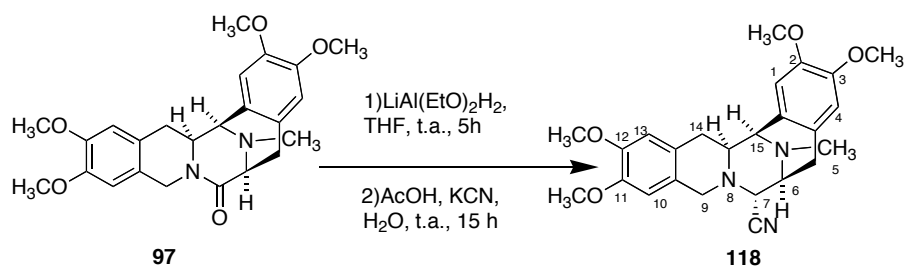
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 150.8, 149.8, 149.3 y 148.6 (C-1, C-4, C-10 y C-13), 123.6 (CN), 106.8, 106.4, 106.3 y 105.4 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 61.8 (C-7), 59.0 (C-15), 54.8, 54.7, 54.5, 54.4 y 54.1 (4 x OCH₃ y C-14a), 52.0 (C-9), 51.5 (C-6), 40.2 (N-CH₃), 25.4 (C-5) y 21.7 (C-14).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₅H₂₉N₃O₄ C 68.95, H 6.71, N 9.65

Encontrado: C 68.86, H 6.56, N 9.55

(±)-(6*S**,7*R**,14*S**,15*R**)-16-metil-2,3,11,12-tetrametoxi-5,6,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocin-7-carbonitrilo (**118**)



A una solución de LiAlH_4 (18.8 mg, 6 eq) en THF (0.25 ml) se añade acetato de etilo seco (0.048 ml, 6 eq), a 0°C y bajo atmósfera de argón. La solución se agita a 0°C durante 2 h, y entonces se añade el compuesto **97** (35 mg, 0.0825 mmoles) disuelto en THF seco (2.4 ml). La reacción se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 5 h. Entonces se añade ácido acético glacial (0.73 ml) y solución 4.88 M de KCN en agua (1.3 ml), lentamente, porque se libera HCN). La mezcla de reacción se agita durante 15 h., se corta por adición de solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo. El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un cudo que se purifica por cromatografía con acetato de etilo, consiguiendo 25 mg (0.057 mol, 70 %) del compuesto **118**.

IR (NaCl) ν : 2253.4 (CN), 1259.7 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (s, 1H, H-13), 6.56 (s, 1H, H-1), 6.52 (s, 1H, H-4), 6.47 (s, 1H, H-10), 2.97 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz H-7), 3.96-3.92 (m, 1H, H-9), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3),

3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz H-9), 3.62 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz H-15), 3.49 (da, 1H, $J = 8.0$ Hz H-6), 3.26-3.22 (m, 1H, H-14a), 3.13 (dd, 1H, $J = 17.8$ y 8.4 Hz H-5), 2.67-2.56 (m, 3H, H-14 y H-5a).

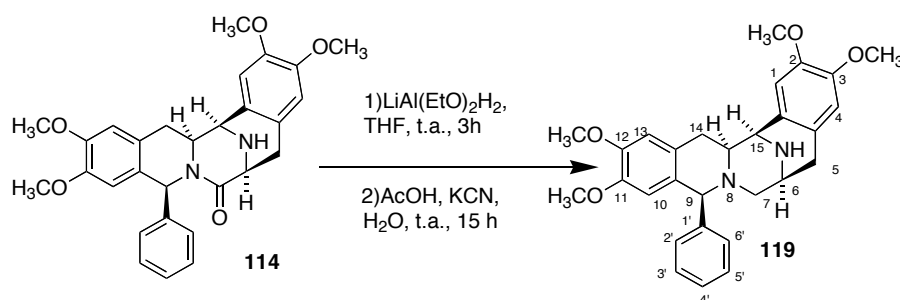
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ : 147.3, 146.6, 146.3 y 145.4 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 125.0 (C-4a), 123.3 (C-13a), 122.8 (C-9a), 122.5 (C-15a), 116.2 (CN), 112.4 (C-1), 109.9 y 109.7 (C-4 y C-13), 107.4 (C-10), 61.4 (C-15), 61.1 (C-7), 55.2 (C-14a), 55.0, 54.9, 54.8 y 54.7 (4 x OCH₃), 54.4 (C-6), 53.2 (C-9), 41.0 (N-CH₃), 30.6 (C-5), 24.7 (C-14)

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₅H₂₉N₃O₄ C 68.95, H 6.71, N 9.65

Encontrado: C 68.79, H 6.57, N 9.59

(±)-(6*S,9*S**,14*S**,15*R**)-9-fenil-2,3,11,12 tetrametoxi-5,6,9, 14, 14a,15-hexahidro-6,15-iminoisoquino[3,2-*b*][3]benzazocina (**119**)**



A una solución 2M de LiAlH_4 en THF (0.19ml, 6 eq) se añade acetato de etilo seco (0.036 ml, 6 eq), a 0°C y bajo atmósfera de argón. La solución se agita a 0°C durante 2 h, y entonces se añade el compuesto **114** (30 mg, 0.0616 mmoles) disuelto en THF seco (1.8 ml). La reacción se deja llegar a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Entonces se añade ácido acético glacial (0.545 ml) y solución 4.88 M de KCN en agua (1 ml), lentamente, porque se libera HCN. La mezcla de reacción se agita durante 15 h., se corta por adición de solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo. El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida para obtener un cudo que se purifica por cromatografía con acetato de etilo, consiguiendo 24 mg (0.049 mol, 80 %) del compuesto **119**.

IR (NaCl) ν : 2932.1 , 1516.6. cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.34- 7.25 (m, 4H, H'-Ar), 7.10- 7.04 (m, 2H, H'-Ar y H-9), 6.64, 6.59 y 6.56 (3s, 3 x 1H, H-1, H-4 y H-13), 6.20 (s, 1H, H-10), 4.77 (s, 1H, H-15), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.84 y 3.85 (2s, 2 x 3H, 2 OCH_3), 3.83 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, H-14a), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.57-3.37

(m, 1H, H-6) 3.09 (dd, 1H, $J = 17.4$ y 3.1 Hz, H-5), 2.94- 2.76 (m, 2H, H-5 y H-14), 2.43 (dd, 1H, $J = 11.2$ y 3.2 Hz, H-14).

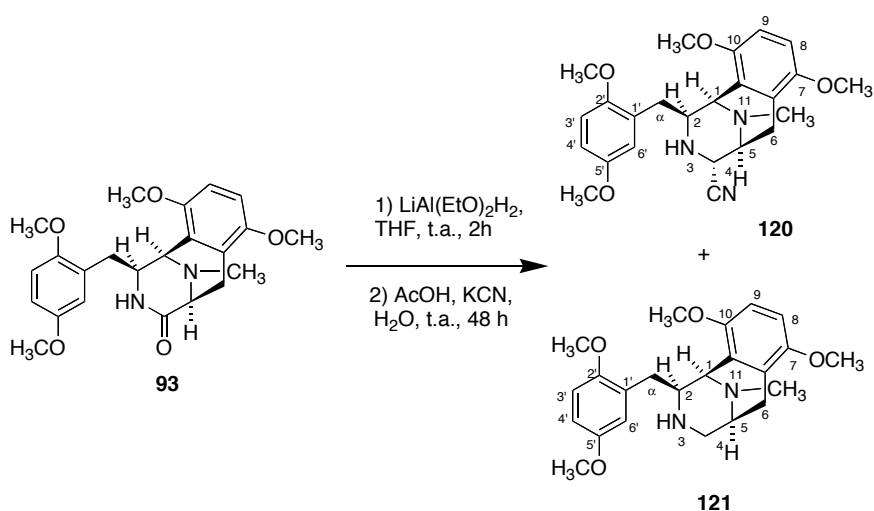
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 148.8, 148.1, 146.3 y 147.5 (C-2, C-3, C-11 y C-12), 140.0 (C-1'), 130.8* (C-2' y C-6'), 128.87 y 128.84 (C-15a y C-13a), 128.80** (C-13a), 128.2* (C-3' y C-5'), 127.6 (C-4'), 125.3** (C-9a), 113.1 y 112.1 (C-1 y C-4), 111.3 (C-10), 110.4 (C-13), 67.7 (C-9), 59.1 (C-7), 56.8 (OCH_3), 56.2 (3 x OCH_3), 56.1 y 53.5 (C-14a y C-15), 47.15 (C-6), 32.3 y 32.0 (C-5 y C-14).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ C 74.05, H 7.04, N 5.76

Encontrado: C 73.87, H 6.92, N 5.81

Cianación del compuesto 93 para dar (\pm)-(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-11-metil-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)-[3]benzazocin-4-carbonitrilo (**120**) y (\pm)-(1*R**,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-11-metil-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)-[3]benzazocina (**121**).**



A una solución 2 M de LiAlH_4 en THF (4.88 ml) se añade en atmósfera de argón y a 0°C acetato de etilo anhidro (0.954 ml). La solución se agita a 0 °C durante 2 h para generar el $\text{LiAl}(\text{EtO})_2\text{H}_2$ y entonces se añade el compuesto **93** (100 mg, 0.2427 mmoles) disuelto en THF anhidro (7.14 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. y se añade lentamente ácido acético glacial (0.2 ml) y una solución 4.88 M de KCN en agua (3.8 ml), observándose el desprendimiento de HCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se adiciona solución saturada de NaHCO_3 (5ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1). Así se obtiene el compuesto cianado **120** (37 mg, 36 %) en forma de una pasta amarilla y el compuesto totalmente reducido **121** (30 mg, 31 %) en forma de un sólido blanquecino.

Datos de 120:

IR (NaCl) v: 2360.1 (CN), 1255.3 y 1225.5 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.73-6.59 (m, 4H, H-3', H-4', H-8 y H-9), 6.49 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, H-6'), 4.16 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-1), 3.85 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 3.80-3.76 (m, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.22-3.11 (m, 2H, H-5 y H- α), 2.88 (dd, 1H, $J = 18.8$ y 8.0 Hz, H-6), 2.33 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz, H-6), 2.24 (s, 3H, N- CH_3), 1.78 (dd, 1H, $J = 13.8$ y 10.9 Hz, H- α).

^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 153.6, 152.6, 152.0 y 150.4 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 128.2 (C-1'), 125.2 (C-6a), 122.1 (C-10a), 120.7 (CN), 117.1 (C-6'), 112.4, 111.9, 107.9 y 107.4 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 56.6 (C-1), 56.3, 56.1, 55.9, 55.72 y 55.66 (4 x OCH_3 y H-5), 54.8 (C-2), 54.3 (C-4), 42.5 (N- CH_3), 33.70 (C- α), 22.1 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ C 68.06, H 6.90, N 9.92

Encontrado: C 68.21, H 6.99, N 10.04

Datos de 121:

P_f : 112-114 $^\circ\text{C}$

IR (NaCl) v: 2930.3, 1254.8 y 1225.2 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.73-6.55 (m, 5H, H-3', H-4', H-8, H-9 y H-6'), 4.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-1), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.46-3.39 (m, 1H, H-2), 2.23-2.88 (m, 4H, H-4, H-5, H-6 y H- α), 3.43-2.35 (m, 1H, H-6), 2.22 (s, 3H, N-CH_3), 1.74 (dd, 1H, $J = 13.4$ y 10.9 Hz, H- α).

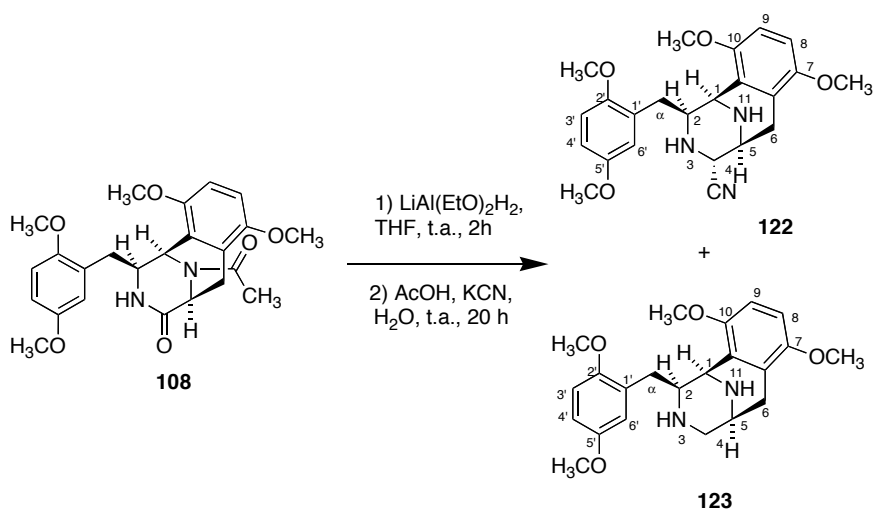
^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3) δ : 153.5, 152.4, 152.1 y 150.5 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 129.7 (C-1'), 126.4 (C-6a), 122.7 (C-10a), 117.2 (C-6'), 112.0, 111.3, 107.7 y 107.3 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 59.9 (C-2), 57.3 (C-1), 56.1, 56.0 y 55.6 (4 x OCH_3), 54.6 (C-4), 52.3 (C-5), 42.1 (N-CH_3), 34.5 (C- α), 22.6 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ C 69.32, H 7.59, N 7.03

Encontrado: C 69.18, H 7.45, N 6.81

Cianación del compuesto 108 para dar (\pm) -(1*R,2*S**,4*R**,5*S**)-1,5-Epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)-[3]benzazocin-4-carbonitrilo (122) y (\pm) -(1*R**,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-7,10-dimetoxi-2-(2,5-dimetoxibencil)-[3]benzazocina (123)**



A una solución de LiAlH_4 (56 mg, 6 eq) en THF (0.7 ml) se añade en atmósfera de argón y a 0°C acetato de etilo anhidro (72 μl , 6 eq). La solución se agita a 0°C durante 2 h para generar el $\text{LiAl}(\text{EtO})_2\text{H}_2$ y entonces se añade el compuesto **108** (100 mg, 0.227 mmoles) disuelto en THF anhidro (6.8 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. y se añade lentamente ácido acético glacial (2 ml) y una solución 4.88 M de KCN en agua (3.6 ml), observándose el desprendimiento de HCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h, se adiciona solución saturada de NaHCO_3 (5ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:eter de petróleo (1:1). Así se obtiene el compuesto cianado **122** (25 mg, 27 %) y el compuesto totalmente reducido **123** (39 mg, 45 %).

Datos de 122:

IR (NaCl) v: 2249.4 (CN), 1258.2 y 1225.1 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.81-6.52 (m, 5H, H-3', H-4', H-6', H-8 y H-9), 4.26 (s, 1H, H-1), 3.87 (s, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.53 (m, 1H, H-2), 3.40 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-5), 3.12 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H- α), 2.82 (dd, 1H, $J = 18.7$ y 8.1 Hz, H-6), 2.15 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz, H-6), 1.81 (dd, 1H, $J = 13.9$ y 11 Hz, H- α).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ : 153.2, 151.4, 151.0 y 150.2 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 128.0 (C-1'), 125.4 (C-6a), 122.4 (C-10a), 120.3 (CN), 116.6 (C-6'), 112.0, 111.6, 107.5 y 107.0 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 56.0 (C-1), 55.7, 55.6 y 55.4 (4 x OCH_3), 55.3 (H-5), 54.4 (C-2), 54.1 (C-4), 33.1 (C- α), 22.7 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ C 67.46, H 6.65, N 10.26

Encontrado: C 67.29, H 6.49, N 10.14

Datos de 123:

IR (NaCl) v: 2934.8, 1254.7 y 1224.5 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.73-6.57 (m, 5H, H-3', H-4', H-8, H-9 y H-6'), 4.40 (s, 1H, H-1), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s,

3H, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.41-3.34 (m, 1H, H-2), 3.16-2.40 (m, 5H, H-4, H-5, H-6 y H- α), 1.78 (dd, 1H, J = 13.9 y 10.8 Hz, H- α).

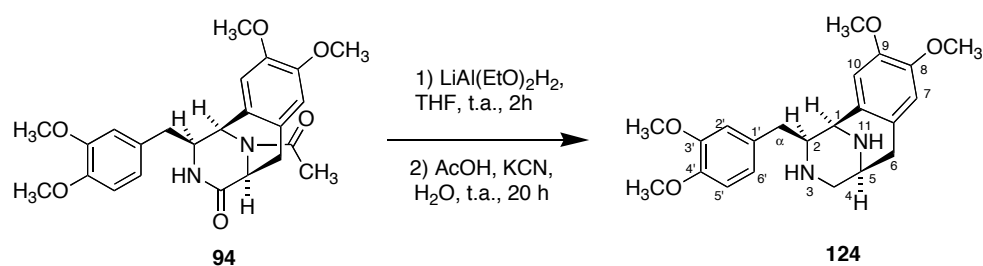
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ : 153.3, 152.2, 151.7 y 150.3 (C-5', C-2', C-7 y C-10), 129.1 (C-1'), 126.2 (C-6a), 121.7 (C-10a), 116.9 (C-6'), 111.8, 111.2, 107.7 y 107.2 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 59.1 (C-2), 55.9, 55.8, 55.4 y 54.5 (4 x OCH₃), 53.7, 50.1 y 47.1 (C-1, C-4 y C-5), 33.9 (C- α), 22.9 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para C₂₂H₂₈N₂O₄ C 68.73, H 7.34, N 7.29

Encontrado: C 68.86, H 7.49, N 7.37

Cianación del compuesto **94 para dar (\pm)-(1*R**,2*S**,5*S**)-1,5-Epimino-8,9-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxibencil)-[3]benzazocina (**124**)**



A una solución de LiAlH_4 (56 mg, 6 eq) en THF (0.7 ml) se añade en atmósfera de argón y a 0°C acetato de etilo anhidro (72 μl , 6 eq). La solución se agita a 0°C durante 2 h para generar el $\text{LiAl}(\text{EtO})_2\text{H}_2$ y entonces se añade el compuesto **94** (100 mg, 0.227 mmoles) disuelto en THF anhidro (6.8 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. y se añade lentamente ácido acético glacial (2 ml) y una solución 4.88 M de KCN en agua (3.6 ml), observándose el desprendimiento de HCN. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h, se adiciona solución saturada de NaHCO_3 (5ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1). Así se obtiene el compuesto totalmente reducido **124** (54 mg, 63 %).

IR (NaCl) ν : 2934.7, 1257.3 y 1233.3 (C-O) cm^{-1}

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 6.74-6.49 (m, 4H, H-2', H-5', H-7 y H-10) 6.42 (s, 1H, H-6'), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 9H, 3 x OCH_3), 3.63 (s, 1H, H-1), 3.37-3.32 (m, 1H, H-2), 3.37-2.37 (m, 5H, H-4, H-5, H-6 y H- α), 2.13 (dd, 1H, $J = 13.8$ y 9.6 Hz, H- α).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ : 148.9, 147.9, 147.4 y 143.3 (C-3', C-4', C-8 y C-9), 131.2 (C-1'), 128.2 (C-6a), 124.0 (C-10a), 120.9 (C-6'), 112.2 , 112.0, 111.1 y 110.8 (C-2', C-5', C-7 y C-10), 60.7 (C-2), 56.0, 55.8, 55.7 y 55.6 (4 x OCH_3), 54.1* (C-1), 50.4 (C-4), 46.9* (C-5), 39.5 (C- α), 26.8 (C-6).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ C 68.73, H 7.34, N 7.29

Encontrado: C 68.89, H 7.44, N 7.34

Estudios de actividad antitumoral

Estos ensayos fueron llevados a cabo por los laboratorios PharmaMar, bajo la dirección del Dr. Andrés Francesch. Todas las líneas celulares se mantuvieron en un medio de cultivo DMEM suplementado con 10% FBS y 100 unidades/mL de penicilina y estreptomicina a 37 °C y 5% CO₂. Las células se colocaron en placas de microtitulación que contienen 96 pocillos cada una, con una densidad de 5x10³/pocillo, y se incubaron durante 24 horas. Las células de los pocillos de control se trataron sólo con el vehículo y las demás con los compuestos a estudiar a las concentraciones indicadas. Una placa de cada una de las diferentes líneas celulares se fijó y se tiñó para usarla como referencia Tz (ver el siguiente párrafo), mientras que las células tratadas se incubaron durante otras 48 horas y, después de ese tiempo, se cuantificó el potencial citotóxico utilizando el método de la sulforodamina B (SRB) para la tinción de proteínas.¹¹⁹ Las células se lavaron dos veces con un buffer de fosfatos (PBS), se fijaron por tratamiento durante 15 minutos con una solución de glutaraldehído al 1%, se aclararon dos veces más con PBS, y se tiñeron por tratamiento con una solución SRB al 0.4% durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se lavaron varias veces con una solución de ácido acético al 1%, y se secaron al aire. Se extrajo la sulforodamina B con una solución básica de trizma (“tris(hydroxymethyl)aminomethane acetate”) 10mM, y se midió la absorbancia a 490 nm. La supervivencia de las células se expresó como porcentaje del crecimiento de las células control.

¹¹⁹ Papazisis, K.T.; Geromichalos, G. D.; Dimitriadis, K. A.; Kortsaris, A. H. *J. Immunol. Methods* **1997**, 208, 151.

8. Bibliografía

- 1 Revisiones: a) Arai, T., Kubo, A. *The Alkaloids* (Brossi, A., Ed.), vol. 21, p. 55; Academic Press, 1983. b) Remers, W. A., *The Chemistry of Antitumour Antibiotics*, vol. 2, pp. 93 y 120. Wiley, 1988. c) Ozturk, T. *The Alkaloids* (Brossi, A., Ed.), vol. 53, p. 119. Academic Press, 2000. d) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 1. e) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669.
- 2 Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 1015.
- 3 Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Chandrakant, G. N.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7305.

- 4 Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Plubrukarn, A.; Pummangura, S.; Kubo, A.; Tanaka, C.; Saito, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1441.
- 5 Pettit, G. R.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, D. L.; Tackett, L. P. *Can J. Chem.* **1992**, *70*, 1170.
- 6 a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1676.
- 7 <http://www.pharmamar.es/es/pipeline/yondelis.cfm>
- 8 a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202. b) Martínez, E. J., Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993. c) Nicolau, K. C., Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, capítulo 5. Wiley-VCH, 2003.
- 9 Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Toma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
- 10 Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87.
- 11 Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754.
- 12 a) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.*

- 2000, 2, 2545. b) Manzanares, I.; Cuevas, C.; García-Nieto, R.; Marco, E.; Gago, F. *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, 1, 257.
- 13 a) Martínez, E. J.; Owa, T.; Schreiber, S. L.; Corey, E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 3496. b) Martínez, E. J.; Corey, E. J.; Owa, T. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 1151.
- 14 Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6485.
- 15 Xing, C.; LaPorte, J. R.; Barbay, J. K.; Myers, A. G. *Proc. Nat. Acad. USA* **2004**, 101, 5862-5866.
- 16 Kumar Jha, R.; Zi-rong, X. *Mar. Drugs* **2004**, 2, 123.
- 17 Seaman, F. C.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13028.
- 18 Moore, R. M.; Seaman, F. C.; Wheelhouse, R. T.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2490.
- 19 Lown, J. W.; Joshua, A. V.; Lee, J. S. *Biochemistry* **1982**, 21, 419.
- 20 a) Ishiguro, K.; Sakiyana, S.; Takahashi, K.; Arai, T. *Biochemistry* **1978**, 17, 2545. b) Ishiguro, K.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Sakiyana, S.; Arai, T. *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 2162. c) Hill, G. C.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1990.
- 21 Myers, A. G.; Plowright, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5114.
- 22 a) Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Uno, J. *Heterocycles* **1992**, 34, 1201. b) Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Kitahara, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Uno, J. *Heterocycles* **1996**, 42, 195.

- 23 Irene Ortín Remón. Trabajo para el diploma de estudios avanzados. Universidad Complutense, 2007.
- 24 a) Chiang, C. D.; Kanzawa, F.; Matsushima, Y.; Nakano, H.; Takahashi, H.; Terada, M.; Morinaga, S.; Tsuchiya, R.; Sasaki, Y., *J. Pharmacobiodyn.* **1987**, *10*, 431. b) Inaba, S.; Shimoyama, M., *Cancer Res.* **1988**, *48*, 6029. c) Kanamaru, R.; Konishi, Y.; Ishioka, C.; Kakuta, H.; Sato, T.; Ishikawa, A.; Asamura, M.; Wakui, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *22*, 197.
- 25 Plowman, J.; Dykes, D. J.; Narayanan, V. L.; Abbott, B. J.; Saito, H.; Hirata, T.; Grever, M. R., *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862.
- 26 a) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2493. b) García-Nieto, R.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7172. c) Zewail-Foote, M.; Li, V.-S.; Kohn, H.; Bearss, D.; Guzmán, M. Hurley, L. H. (2001) *Chem. Biol.*, *8*, 1033. d) Gago, F.; Hurley, L. H. Devising a Structural Basis for the Potent Cytotoxic Effects of Ecteinascidin 743, en Demeunynck, M.; Bailly, C.; Wilson, W. D. (eds.): Small Molecule DNA y RNA Binders. Wiley-VCH, 2003.
- 27 Avendaño, C.; Menéndez, J. C. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, capítulo 6. Elsevier, 2008.
- 28 a) Jin, S.; Gorfajn, B.; Faircloth, G.; Scotto, K. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775. b) Minuzzo, M.; Marchini, S.; Broggini, M.; Faircloth, G.; D'Incalci, M.; Mantovani, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6780. c) Marco, E.; García-Nieto, R.; Mendieta, J.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 871.

- 29 a) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D. B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.; Popescu, N.; Kraemer, K. H.; Pommier, Y. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 961. b) Zewail-Foote, M.; Li, V.; Kohn, H.; Bearass, D.; Guzmán, M.; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1.
- 30 Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Yoshida, A.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 7196.
- 31 García-Rocha, M.; García-Grávalos, M. D.; Ávila, J. *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 875.
- 32 Kaneda, S.; Hour-Young, C.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T. *J. Antibiot.* **1987**, 1640.
- 33 Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3710.
- 34 a) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2158. b) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Kawanami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2525. c) Kubo, A.; Saito, N.; Nakamura, M.; Ogata, K.; Sakai, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1765. d) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Yamauchi, R.; Hiruma, K.; Inoue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2607. e) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubichi, K.; Nakamura, M.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4295.
- 35 Saito, N.; Harada, S.; Yamashita, M.; Saito, T.; Yamaguchi, K.; Kubo, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8213.
- 36 Shawe, T. T.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5643.

- 37 a) Rajappa, S.; Naketar, M. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 57, 187. b) Dinsmore, C. J.; Beshore, D. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3297. c) Fisher, P. M. *J. Pept. Sci.* **2003**, 9, 9.
- 38 Greene, T. W.; Wutts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* (3^a Ed.). John Wiley and Sons, 1999.
- 39 Tom, N. J.; Simon, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 905-906.
- 40 Suzuki, K.; Sasaki, Y.; Endo, N.; Mihara, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 233-237.
- 41 Bull, S. D.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; O'Shea, M. D.; Savoir, E. D.; Snow, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 2442.
- 42 Woodward, R. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4796.
- 43 Rawal, V. H.; Jones, R. J.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19-28.
- 44 Siro, J. G.; Martín, J.; García-Navío, J. L.; Remuiñan, M. J.; Vaquero, J. *J. Synlett* **1998**, 147-148.
- 45 Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 527.
- 46 Gardiner, D. M.; Waring, P.; Howlett, B. J. *Microbiology* **2005**, 151, 1021.
- 47 Sugie, Y.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Ishiguro, M.; Kim, Y.-J.; Kijima, M.; Sakakibara, T.; Sakemi, S.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.; Brennan, L.; Duignan, J.; Huang, L. H.; Sutcliffe, J.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, 54, 911.

- 48 Hayashi, H.; Furutsuka, K.; Shiono, Y. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 315.
- 49 a) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159. b) Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Med. Chem. Rev. Online*, **2004**, *1*, 419.
- 50 a) Karwowski, J. P.; Jackson, M.; Rasmussen, R. R.; Humphrey, P. E.; Poddig, J. B.; Kohl, W. L.; Scherr, M. H.; Kadam, S.; McAlpine, J. B., *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 374. b) Chou, T. C.; Depew, K. M.; Zheng, Y. H.; Safer, M. L.; Chan, D.; Helfrich, B.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8369. c) Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953.
- 51 Chou, T.-C.; Bertino, J. R.; Danishefsky, S. J.; Kahan, B. D. U. S. Patent 6,355,639 (12-Marzo-2002).
- 52 a) Actividad antitumoral: Boger, D. L.; Fink, B. E.; Hedrick, M.; P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1019. b) Zhao, S.; Smith, K. S.; Devan, A. M.; Dieckhaus, C. M.; Johnson, M. A.; Macdonald, T. L.; Cook, J. M.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1559. c) Actividad neuroprotectora: Prakash, K. R. C.; Tang, Y.; Kozikowski, A. P.; Flipen-Anderson, J. L.; Knoblash, S.; M.; Fadenc, A. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3043. d) Inhibición de acetilcolinesterasa: Carbonell, T.; Masip, I.; Sánchez-Baeza, F. M.; Delgado, M.; Araya, E.; Llorens, O.; Corcho, F.; Pérez, J. J.; Messeguer, A. *Mol. Divers.* **2002**, *5*, 131. e) Inhibición de quitinasa: Houston, D. R.; Synstad, B.; Eijssink, V. G. H.; Stark, M. J. R.; Eggleston, I. M.; van Aalten, D. M. F. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5713. f) Bloqueo de canales iónicos: McClelland, K.; Milne, P.

- J.; Lucieto, F. R.; Frost, C.; Brauns, S. C.; Van De Venter, M.; Du Plessis, J.; Dyason, K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1143.
- 53 Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 3342.
- 54 Le, T. X. H.; Bussolari, J. C.; Murria, W. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3849.
- 55 (a) Williams, R. M.; Cox, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127.
- 56 Strauss, C.R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem* **1995**, *48*, 1665.
- 57 Mingos, D. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *113*, 9585
- 58 a) Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, *38*, 10403. b) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *22*, 3659. c) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199. d) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225. e) Santagada, V.; Perissutti, E.; Caliendo, G. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1251. f) Loupy, A. (Ed.) *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2002. g) Varma, R. S. *Advances in Green Chemistry: Chemical Synthesis Using Microwave Irradiation*. AstraZeneca Research Foundation India, 2002. h) Hayes, B. L. *Microwave synthesis: Chemistry at the speed of light*. CEM Press, 2002. i) Tierney, J.; Lindstrom, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Blackwell, 2004. j) Hayes, B. L. *Aldrichim. Acta* **2004**, *37*, 66. k) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. l) Tierney, J. P.; Lidström, P. *Microwave Assisted Organic Synthesis*. Blackwell, 2005. m) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nature Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 51.

-
- 59 Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, 6, 128.
- 60 Revisión: Nájera, C. *Synthesis* **2002**, 1388.
- 61 Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
- 62 Bodanszky, M. Principles of peptide synthesis (2^a Ed.). Springer Verlag, 1993.
- 63 Sánchez, J. D.; Ramos, M. T.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 969.
- 65 Wang, D. X.; Liang, M. T.; Tian, G. J.; Lin, H.; Liu, H. Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 865.
- 66 De Rosa, S.; Mitova, M.; Tommonaro, G. *Biomol. Eng.* **2003**, 20, 311.
- 67 Cledera, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12349-12360.
- 68 Sánchez, J. D. Tesis doctoral. Universidad Complutense, 2001.
- 69 Smith, G. G.; Evans, R. C.; Baum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7327.
- 70 Steyn, P. S. *Tetrahedron* **1973**, 29, 107-120.
- 71 (a) Schmitz, F. J.; Vanderah, D. J.; Hollenbeak, K. H.; Enwall, C. E. L.; Gopichand, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3941-3945. (b) Fdhila, F.; Vázquez, V.; Sánchez, J. L.;
- 72 Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 525-528.

- 73 González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1589.
- 74 Fukuyama, F.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5196.
- 75 Pines, S.; Karady, M.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1762.
- 76 Villemin, D.; Alloum, A. B. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3325.
- 77 Revisión: Anteunis, M. J. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 627.
- 78 Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Szajda, M.; Li, Q. L.; Caster, K. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 591.
- 79 a) Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron* **1973**, 1135. b) Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron*, **1974**, 667.
- 80 González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1589.
- 81 Marcuccio, S. M.; Elix, J. A. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1791.
- 82 a) Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198. b) Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712.
- 83 Cledera, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349.
- 84 Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubichi, K.; Nakamura, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4295.
- 85 Saito, N.; Tashiro, K.; Maru, Y.; Yamaguchi, K.; Kubo, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 53.

- 86 Ma, D.; Tang, G.; Kozikowski, A. P.; *Org. Lett.* **2002**, *14*, 2377.
- 87 a) Ong, C. W.; Chang, Y. A.; Wu, J.-Y.; Cheng, C. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8245. b) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4395-4398. c) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6319. d) González, J. F.; Salazar, L.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7447.
- 88 Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6137.
- 89 Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3701.
- 90 Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.
- 91 Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- 92 Kowmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13523.
- 93 (a) Anteunis, M. J. O., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 8. (b) Sammes, G. P., *Progress Chem. Nat. Prod.*, **1975**, *32*, 51.
- 94 Banik, B. M.; Barakat, K. J.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746.
- 95 Fukuyama, T.; Lindon, S. D.; Tun, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5989.
- 96 Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712

- 97 Kyung-Koo L.; Seungsoo H.; Kwang-Im Oh; Jin Seok C.; Cheonik J.; Hochan L.; Hogyu H.; Minhaeng C. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 18834-18843
- 98 Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949.
- 99 (a) Juan Francisco González Matilla. Tesis doctoral, Universidad Complutense, 2005. (b) Irene Ortín Remón. Trabajo para el Diploma de Estudios Avanzados. Universidad Complutense, 2007.
- 100 Woning, J.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 944.
- 102 Eric, R. A.; Ernest, G. C.; Brian, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15000.
- 103 Stefan, P.; Kurt, M.; Ulrich, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1481.
- 104 Ferreira, I. C. F. R.; Queiroz, M. J. R. P.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7945.
- 105 Tadashi, K.; Etsuko, I.; Toshiharu, Y.; Shiro, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10229.
- 106 Stephen, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1549.
- 107 Brown, H. C.; Tsukamoto, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1089
- 108 (a) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*, **1979**, 35, 567. (b) Seyden-Penne, J.; "Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2ª Ed Wiley, VCH, 1997, Sección 3.2.5.
- 109 Saito, N.; Koizumi, Y.; Tanaka, C.; Suwanborirux, K.; Amnuoypol, S.; Kubo, A. *Heterocycles* **2003**, 61, 79.

- 110 (a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles* **1982**, 17, 191. (b) Kurihara, H.; Mishima, H.; Arai, M. *Heterocycles* **1986**, 24, 1549.
- 111 Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, 34, 91.
- 112 Kishi, K.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikaami, Y., Arai, T. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 847.
- 113 Ayres, L.; Koch, K.; Hans, P.; Adams, H. M.; van Hest, J. C. M. *Macromolecules* **2005**, 38, 1699-1704.
- 114 Ishibashi, N.; Kouge, K.; Shinoda, I.; Kanehisa, H.; Okai, H. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 819-827.
- 115 Fischer, E.; Scoeller, W. *Liebigs Ann.* **1907**, 357, 22.
- 116 Jiang, H.; Newcombe, N.; Sutton, P.; Lin, Q. H.; Müllbacher, A.; Waring, P. *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 1743-1754.
- 117 Hendea, D.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1894.
- 118 Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 525.
- 119 Papazisis, K.T.; Geromichalos, G. D.; Dimitriadis, K. A.; Kortsaris, A. H. *J. Immunol. Methods* **1997**, 208, 151.

9. Conclusiones

Las principales conclusiones del presente trabajo se pueden resumir como sigue:

1. La irradiación con microondas de ésteres de dipéptidos N-BOC-protectados constituye un método general para la síntesis de 2,5-piperazinadionas. Sus ventajas sobre las condiciones tradicionales son un tiempo de reacción muy breve, un rendimiento superior y una mayor integridad estereoquímica.
2. Es posible la generación del anillo D de las saframocinas utilizando una ruta que implica una ruptura de la simetría de un sistema de 3,6-bis(arilmetileno)-2,5-piperazinadiona mediante la reducción selectiva de uno de los dos dobles enlaces existentes, seguida de activación selectiva de uno de sus dos grupos de lactama por carbamoylación y reducción del carbonilo en posición 2. Otras rutas relacionadas

descritas en la bibliografía son más largas, y algunas conducen a productos secundarios.

3. La formación del anillo B se ha logrado a partir de 1-arilmetil derivados del anillo C o del fragmento CDE a través de la formación de intermedios catiónicos de *N*-aciliminio en reacciones de tipo Pictet Spengler.
4. Se ha desarrollado una nueva variante de la reacción de Pictet-Spengler, consistente en la utilización de α -amidosulfonas, no aisladas, como precursores de los intermedios de *N*-aciliminio. Este método conduce en una sola operación sintética a sistemas pentacíclicos que contienen el esqueleto completo de las saframycinas, siendo la primera vez que se describe el empleo de α -amidosulfonas como intermedios en la síntesis de heterociclos.
5. La presencia del fragmento CDE dirige estereoselectivamente la entrada de sustituyentes aromáticos durante la formación del anillo B en presencia de triflato de trimetilsililo hacia la formación del estereoisómero que presenta la configuración idéntica a la presente en los productos naturales.
6. La presencia de grupos con un enlace N-H próximos al carbonilo en posición 7 de los sistemas pentacíclicos y en 4 de los triciclos CDE impide su cianación reductora por favorecerse una transferencia de hidruro intramolecular que conduce a la reducción completa de los grupos de lactama a aminas.
7. Algunos arilmetilen derivados del fragmento CDE de las saframycinas presentan actividad antitumoral *in vitro*, a pesar de carecer de un grupo saliente en la posición C-4. Estos compuestos pueden considerarse como análogos de la cribrostatina.

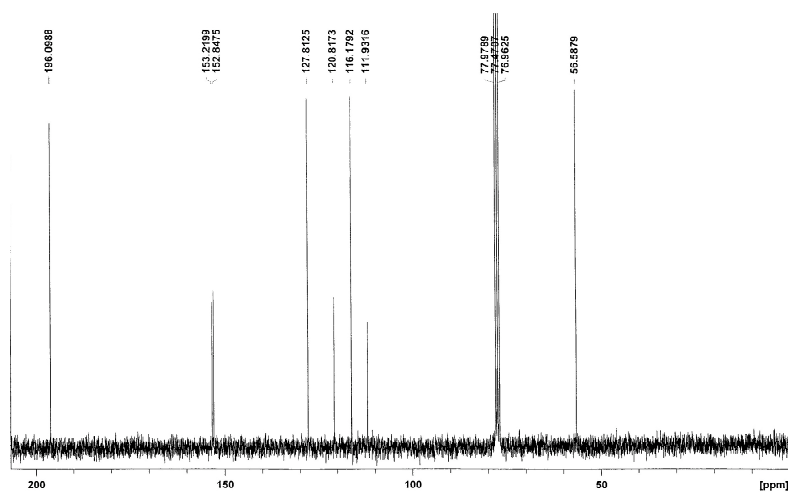
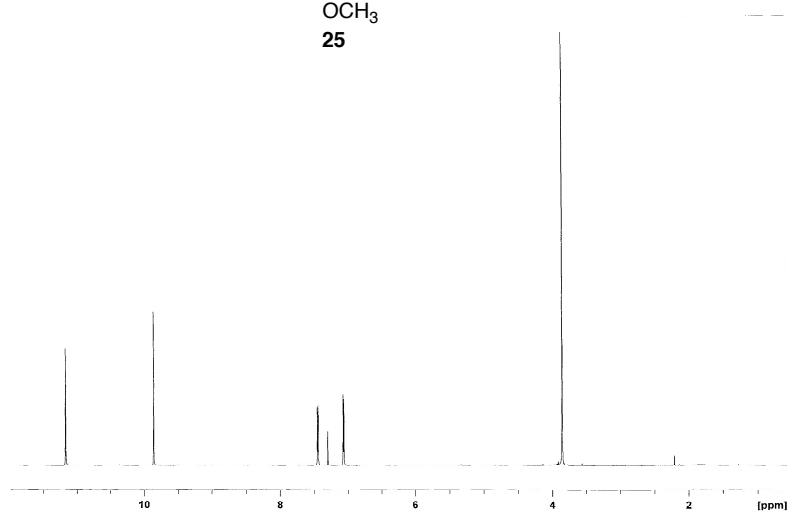
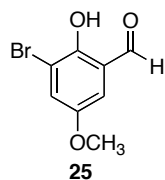
9. Conclusions

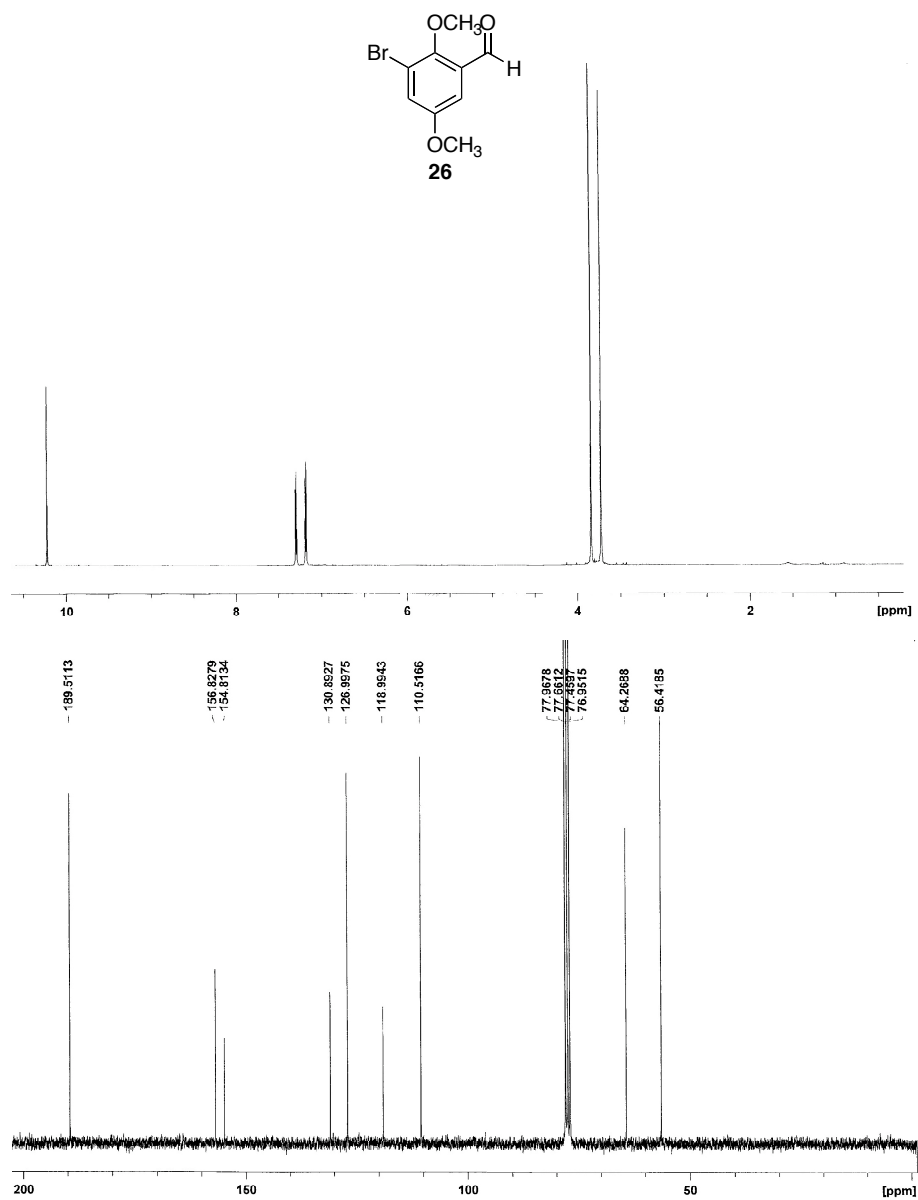
The main conclusions of this thesis can be summarized as follows:

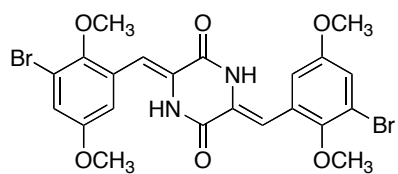
- 1- Microwave irradiation of N-BOC-protected dipeptide esters is a general method for the synthesis of 2,5-piperazinadiones. This procedure has several advantages over traditional ones, including short reaction times, higher yields and a higher stereochemical integrity.
- 2- A very concise generation of the D ring of the saframycins can be achieved using a route that involves breaking the symmetry of 3,6-bis(arylmethylene)-2,5-piperazinadione precursors by selective reduction of one of their double bonds followed by selective activation of the N-2 lactam nitrogen using a carbamoylation-reduction sequence. Previous literature methods involved much longer routes that are often accompanied by side product formation.

- 3 - B ring generation was achieved by Pictet-Spengler chemistry involving *N*-acyliminium intermediates, starting from 1-arylmethyl derivatives of the C ring or the CDE fragment.
- 4- A new variation of the Pictet-Spengle reaction has been developed, using non-isolated α -amidosulfones as precursors of the *N*-acyliminium intermediates. This method leads to pentacyclic systems containing the whole saframycin framework in a single synthetic operation. This is the first description of the use of α -amidosulfones as intermediates in heterocyclic synthesis.
- 5- In the reactions involving B ring formation using aromatic acetals and trimethylsilyl triflate as a catalyst, the presence of the CDE fragment directs the entry of the acetal and leads to the generation of compounds with the same relative configuration as the natural products with complete diastereoselectivity.
- 6- The presence of N-H bonds close to the C-7 or C-4 carbonyls (in pentacyclic or CDE tricyclic systems, respectively) prevents their reductive cyanation due to a competing intramolecular hydride transfer that leads to the complete reduction of the lactam groups to amines.
- 7- Some arylmethylene derivatives of the CDE ring system show *in vitro* antitumour activity, although they lack a good leaving group at C-4. These compounds can be considered as cribrostatin seco analogues.

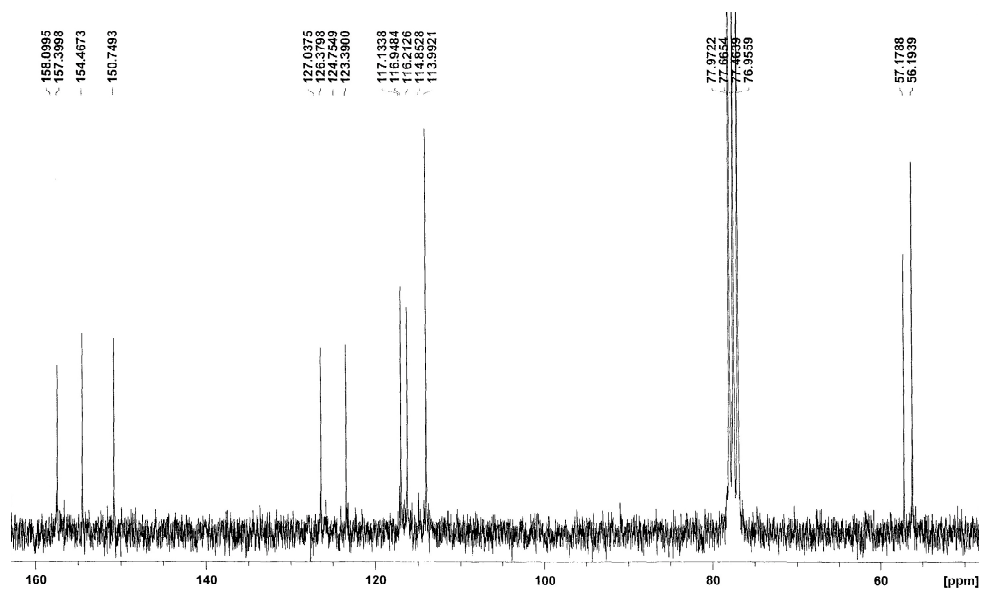
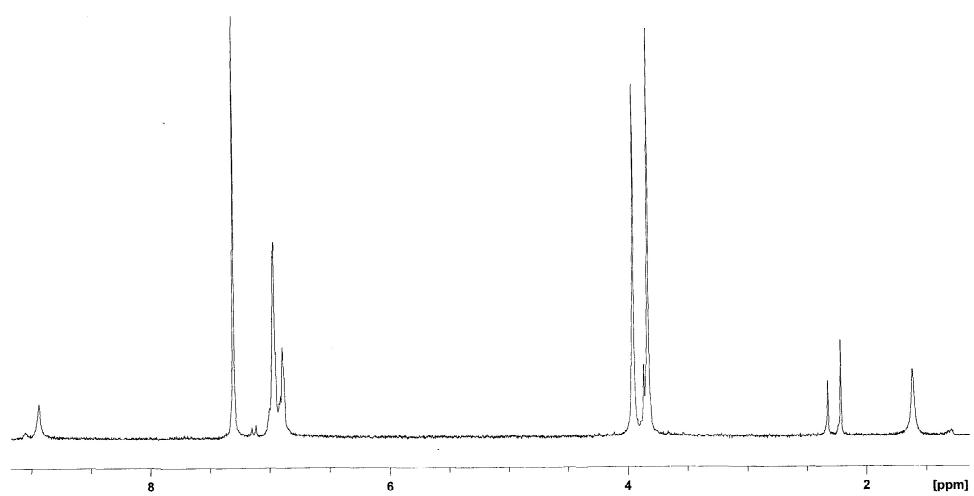
10. Espectros adicionales

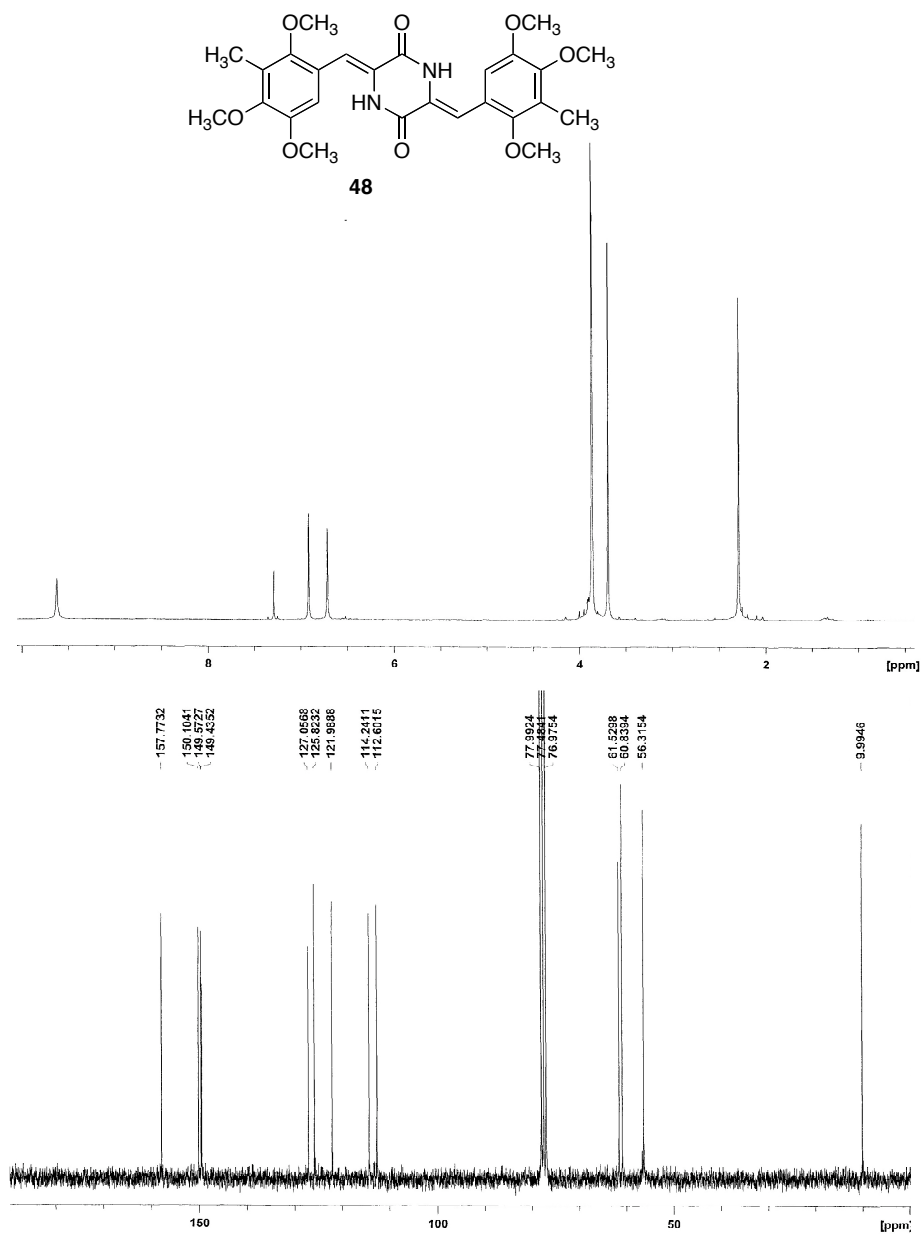


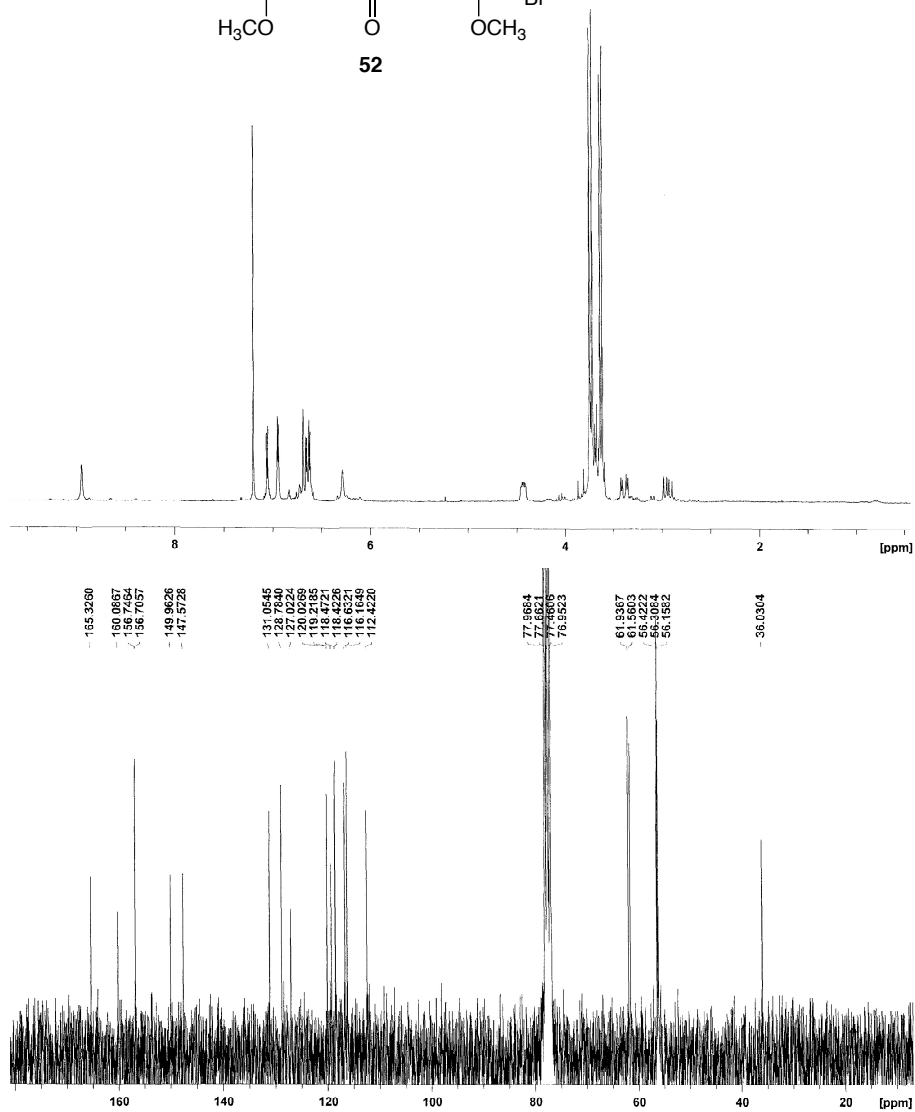
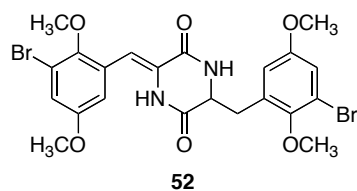


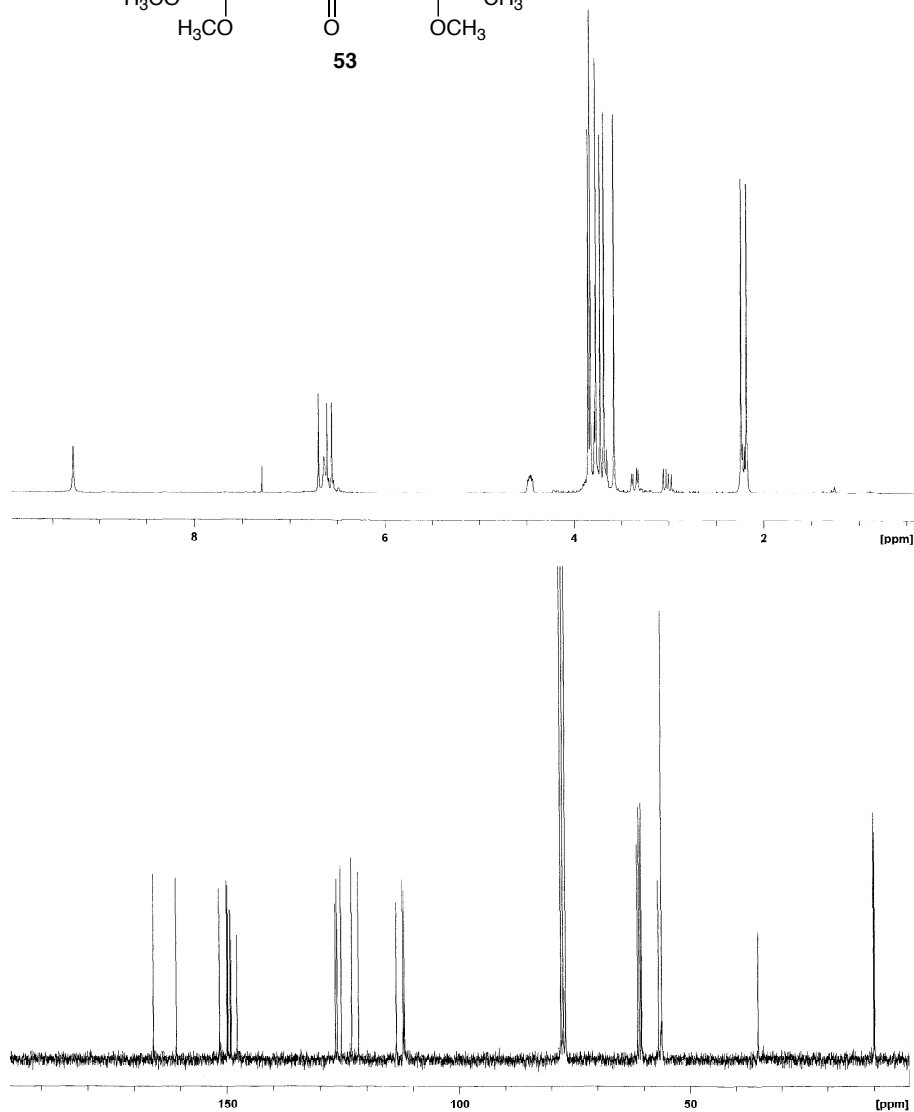
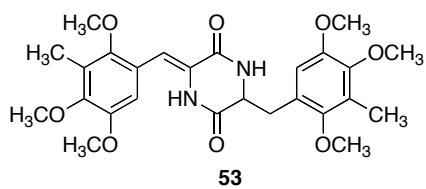


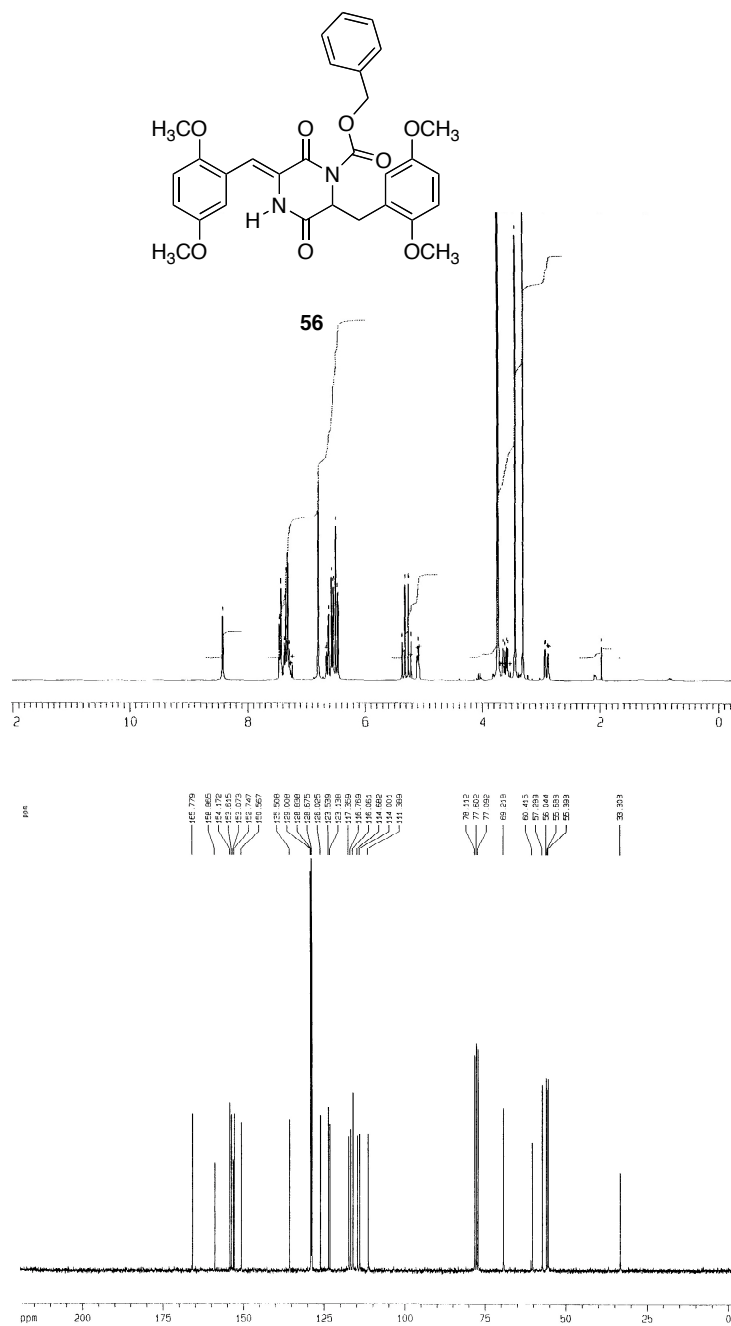
47

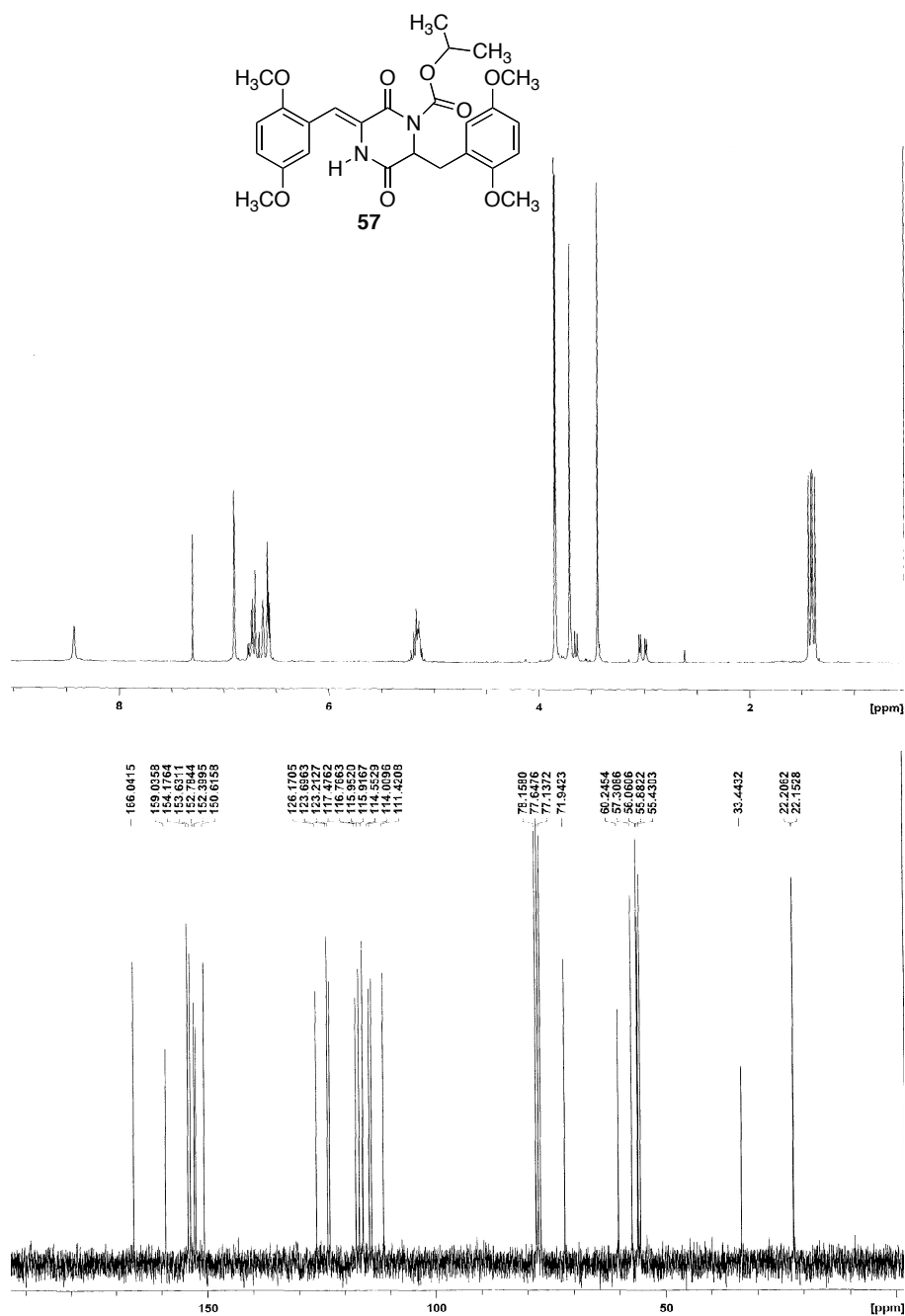


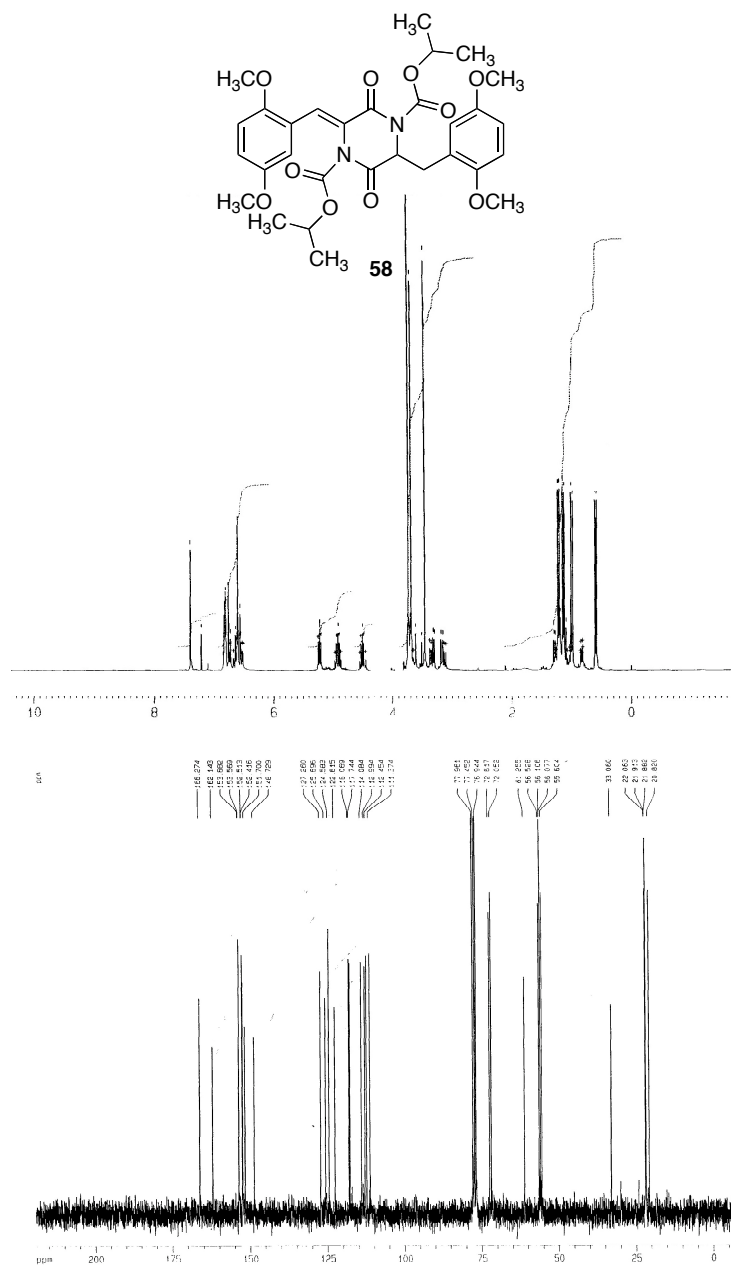


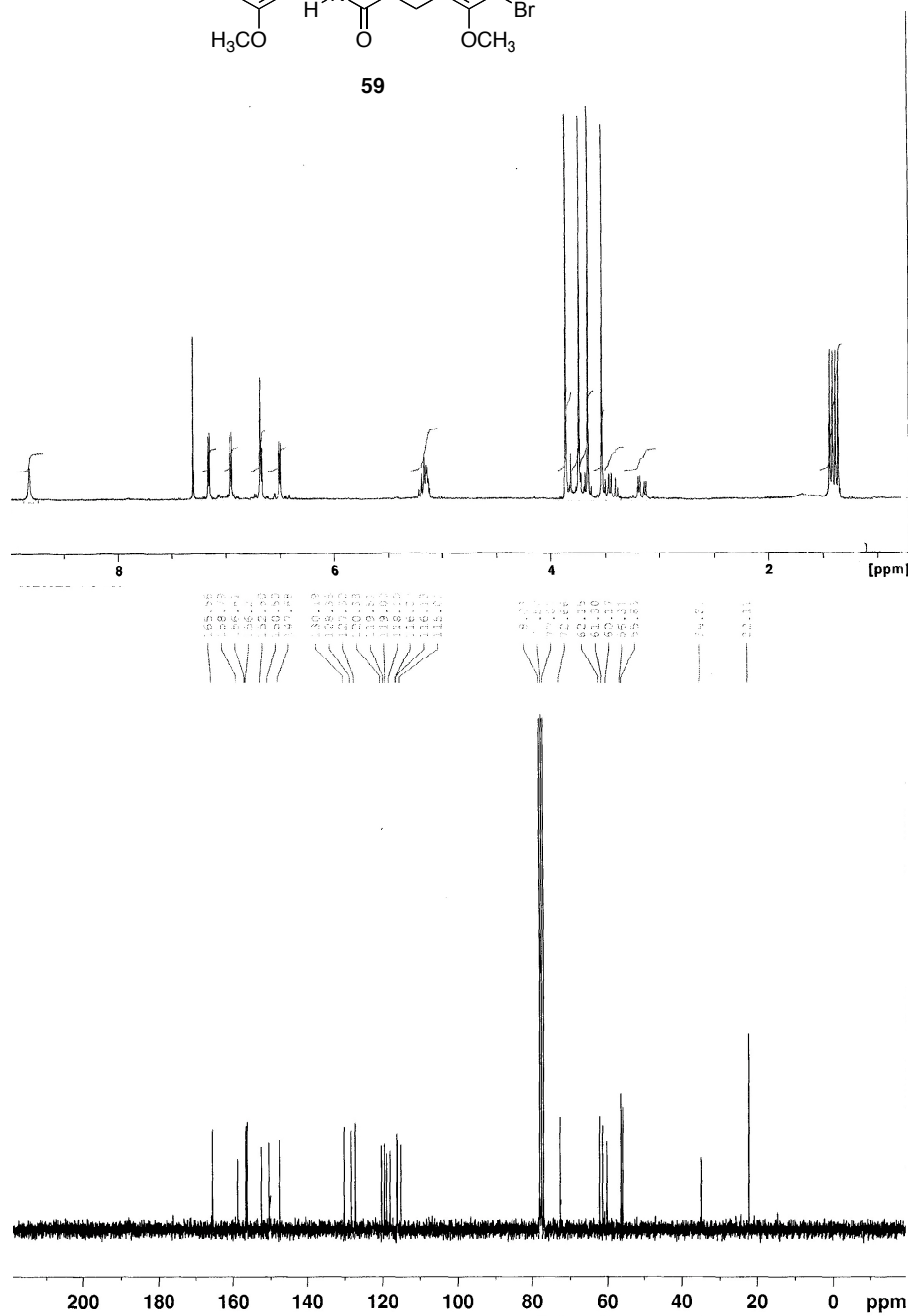
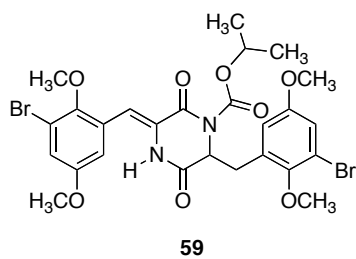


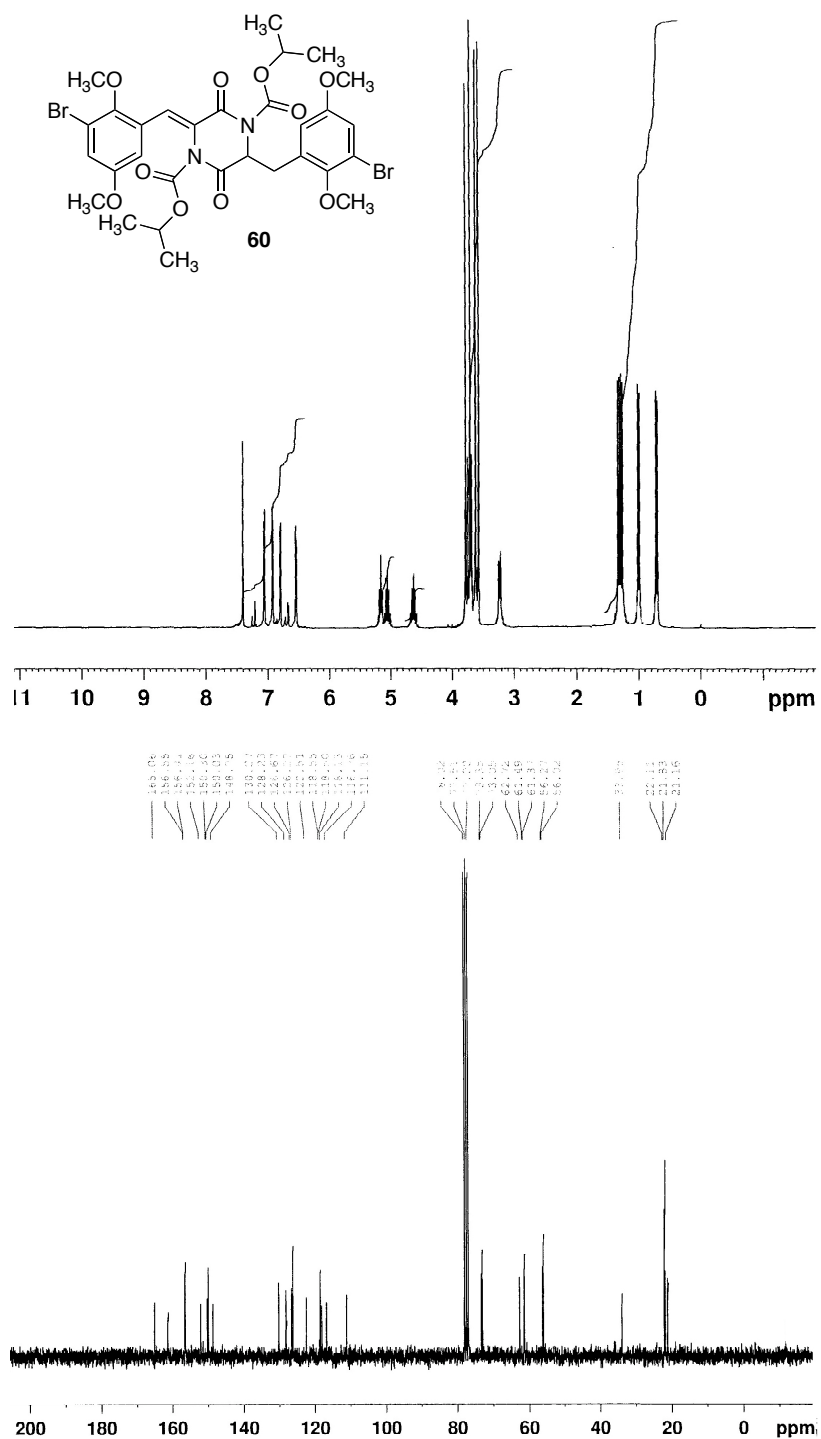


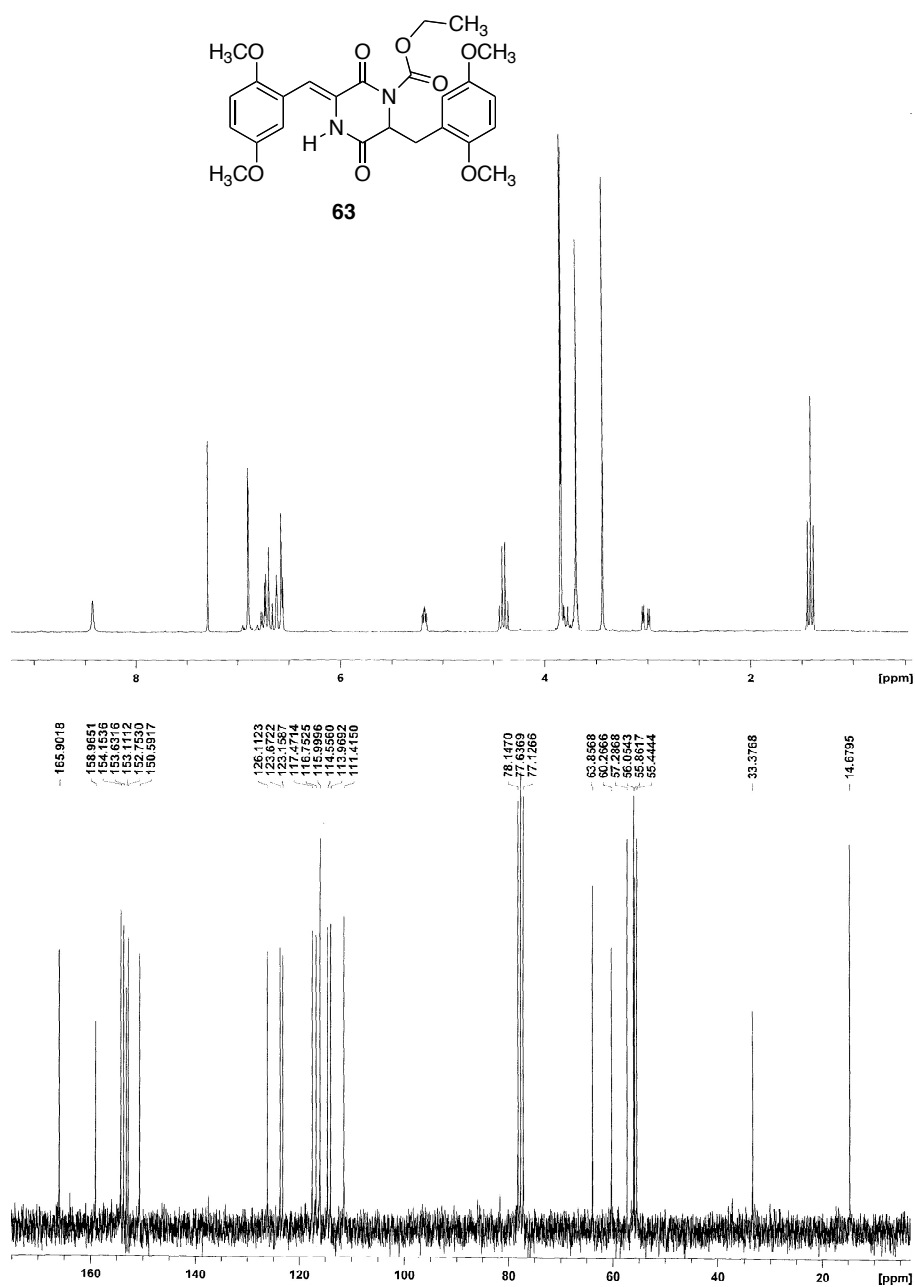


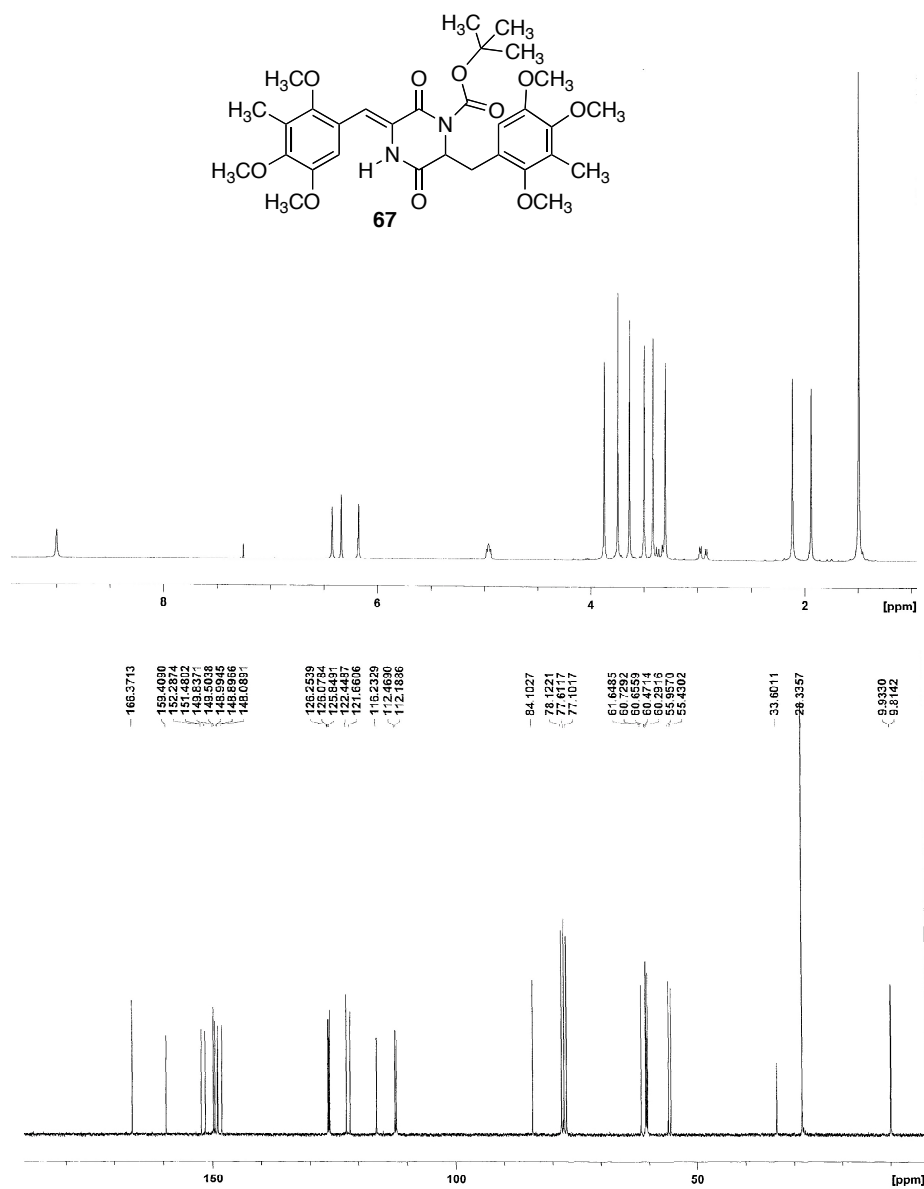


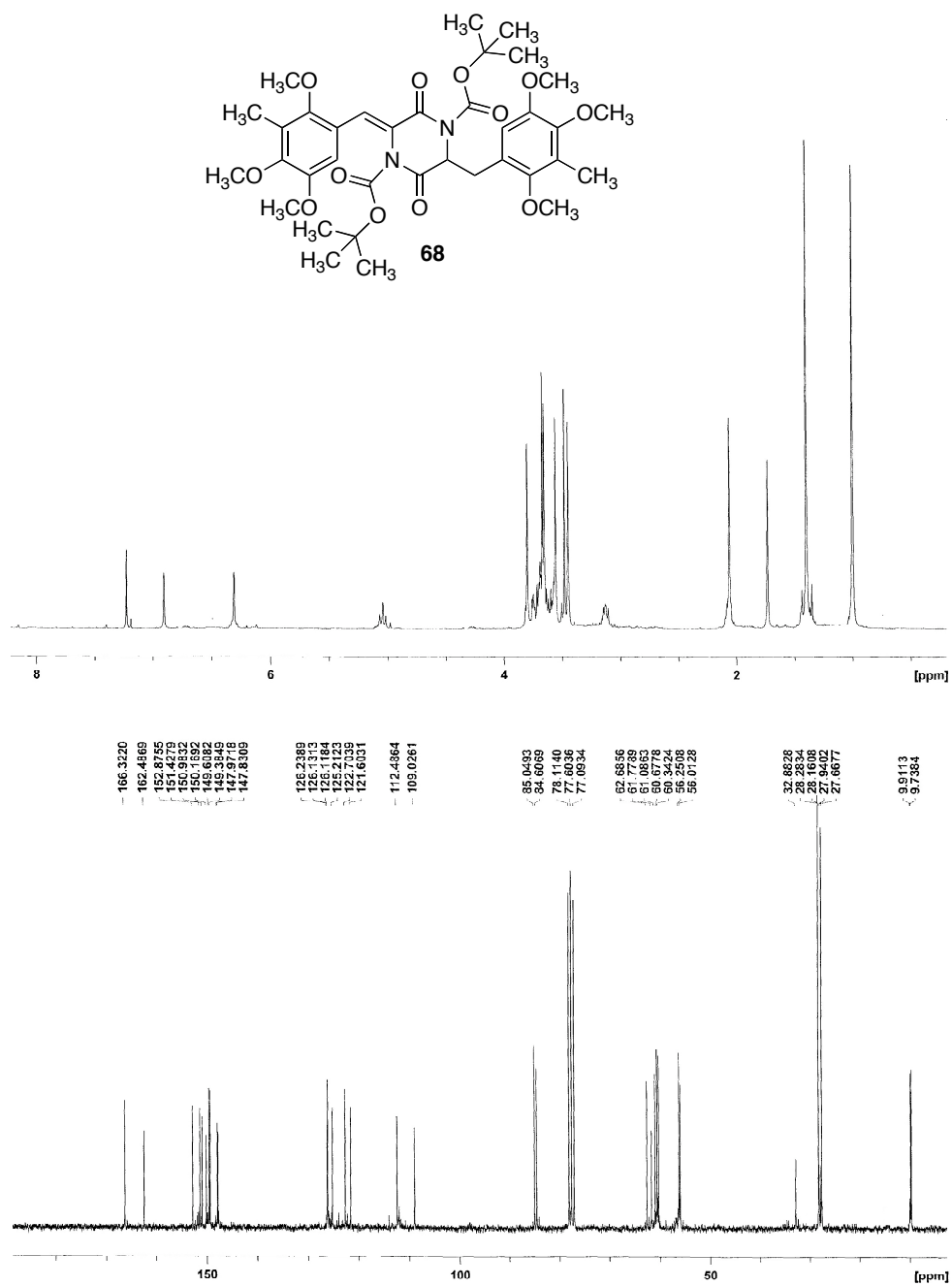


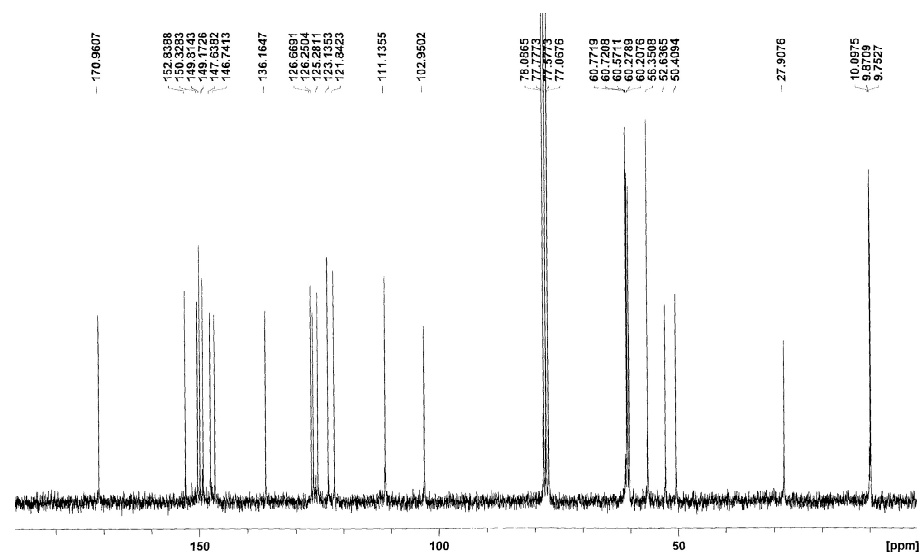
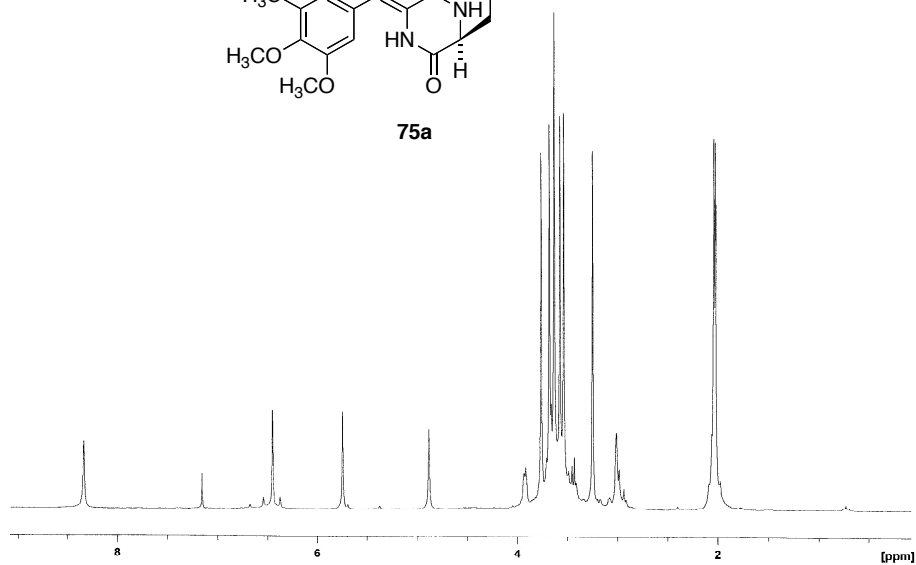
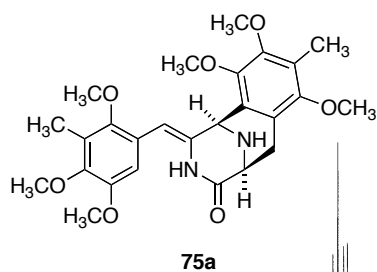


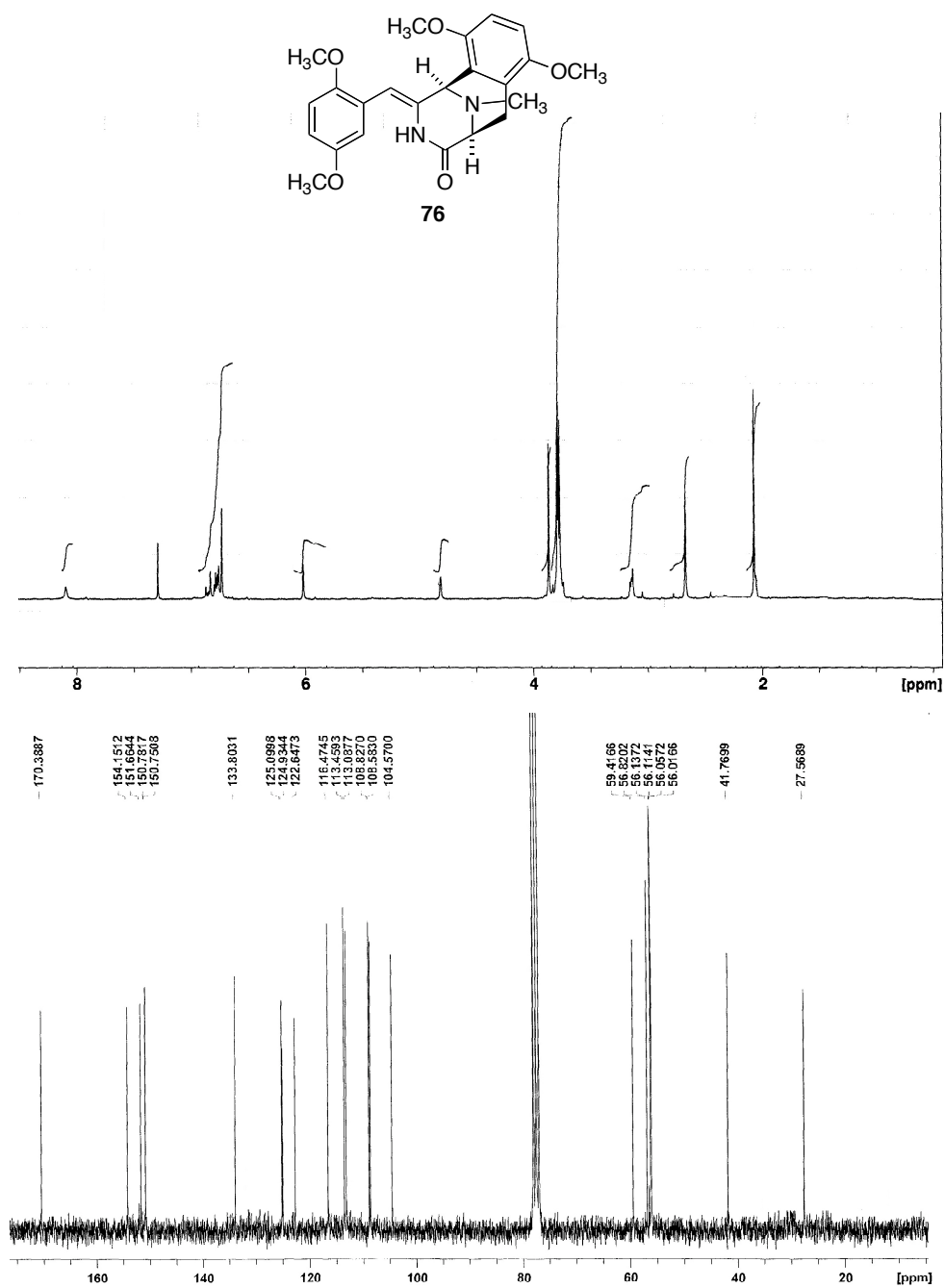


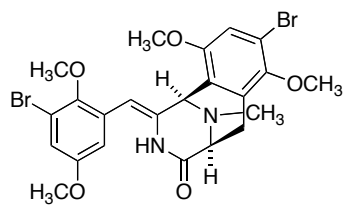




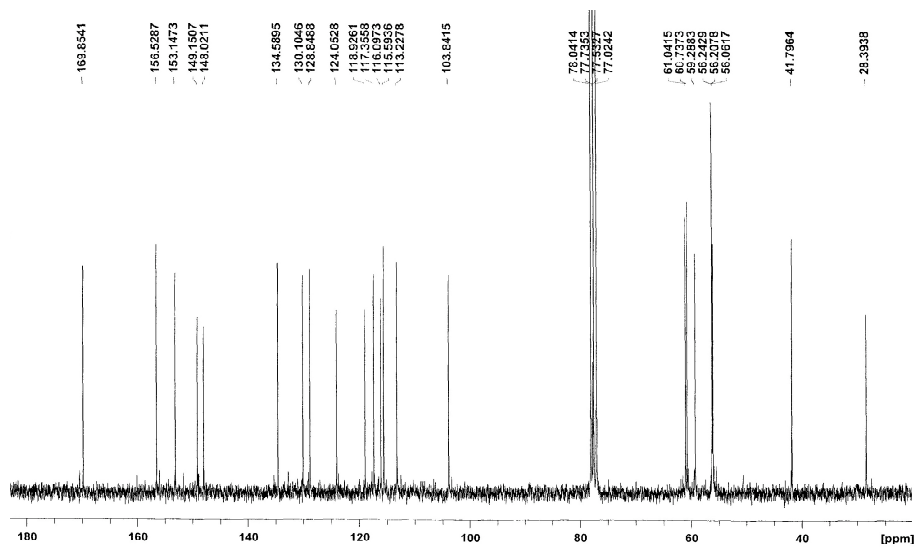
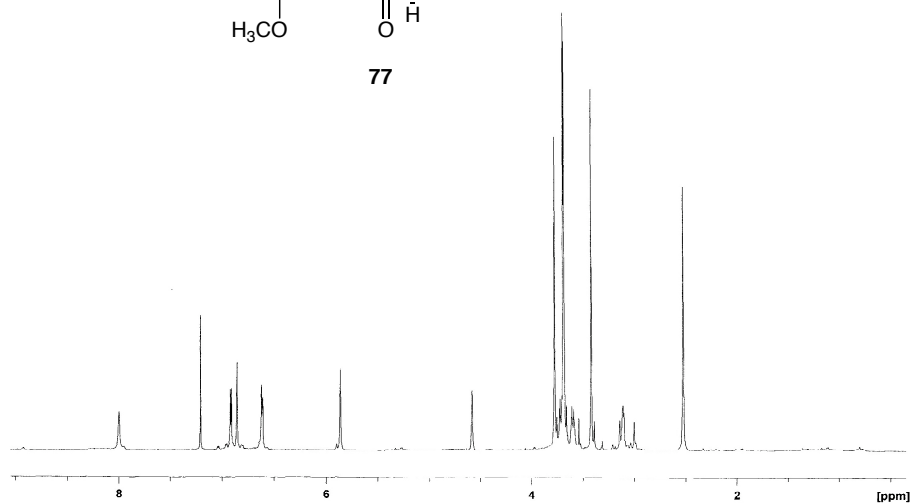




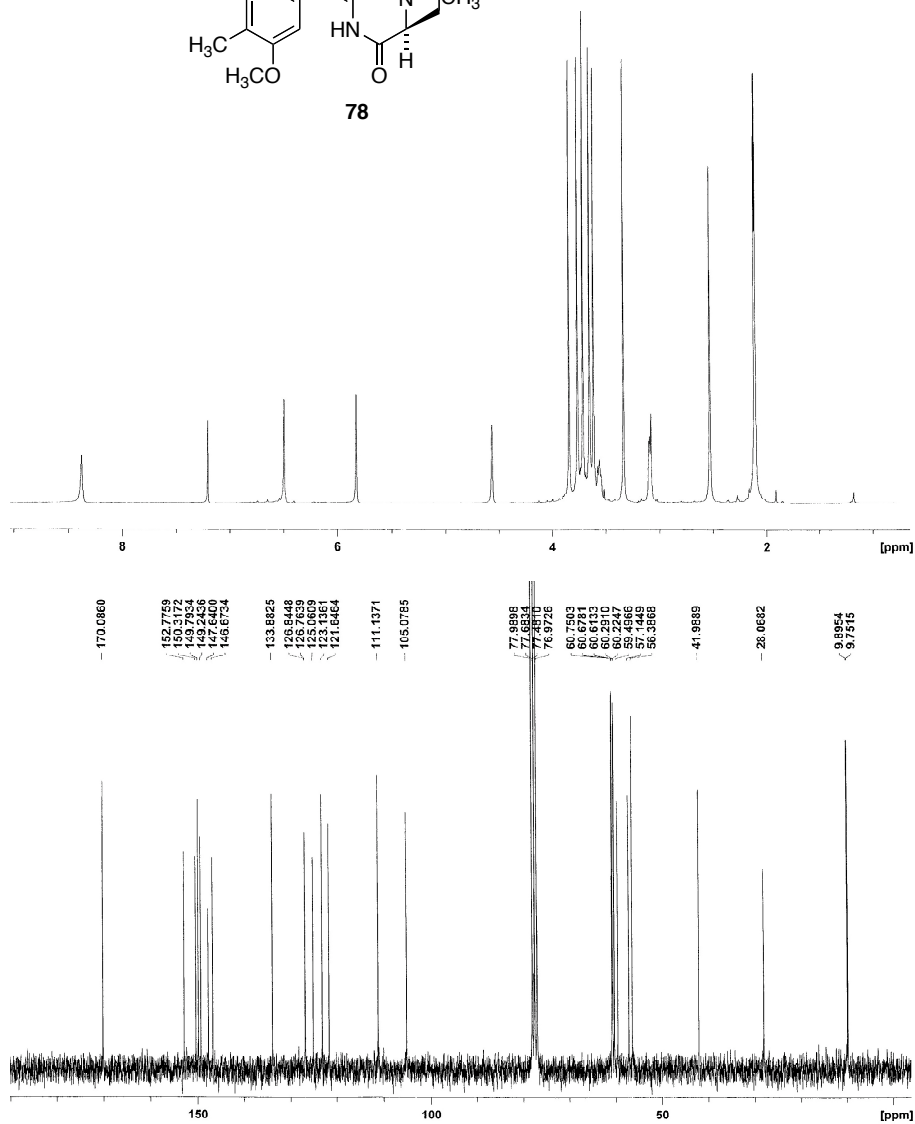


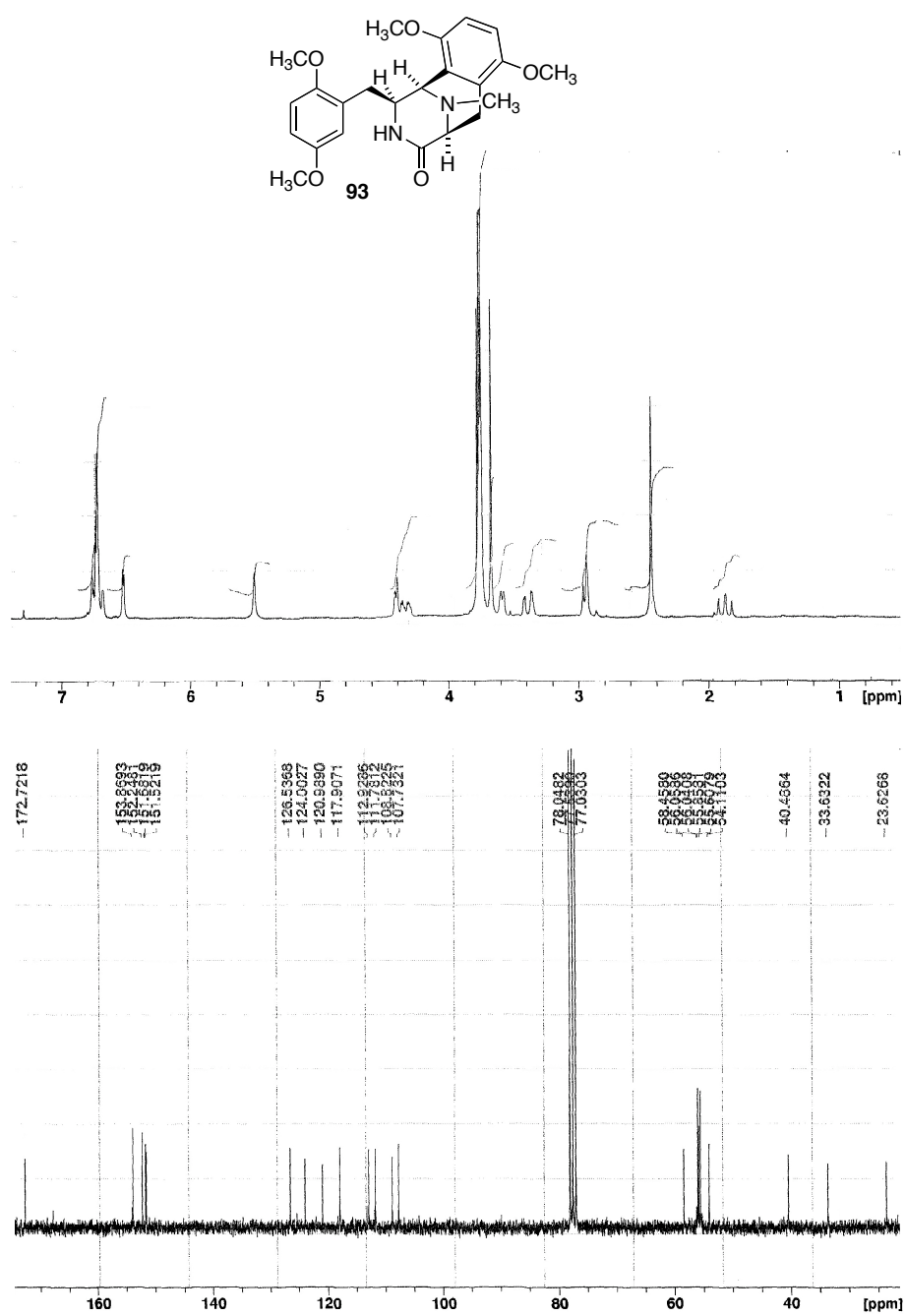


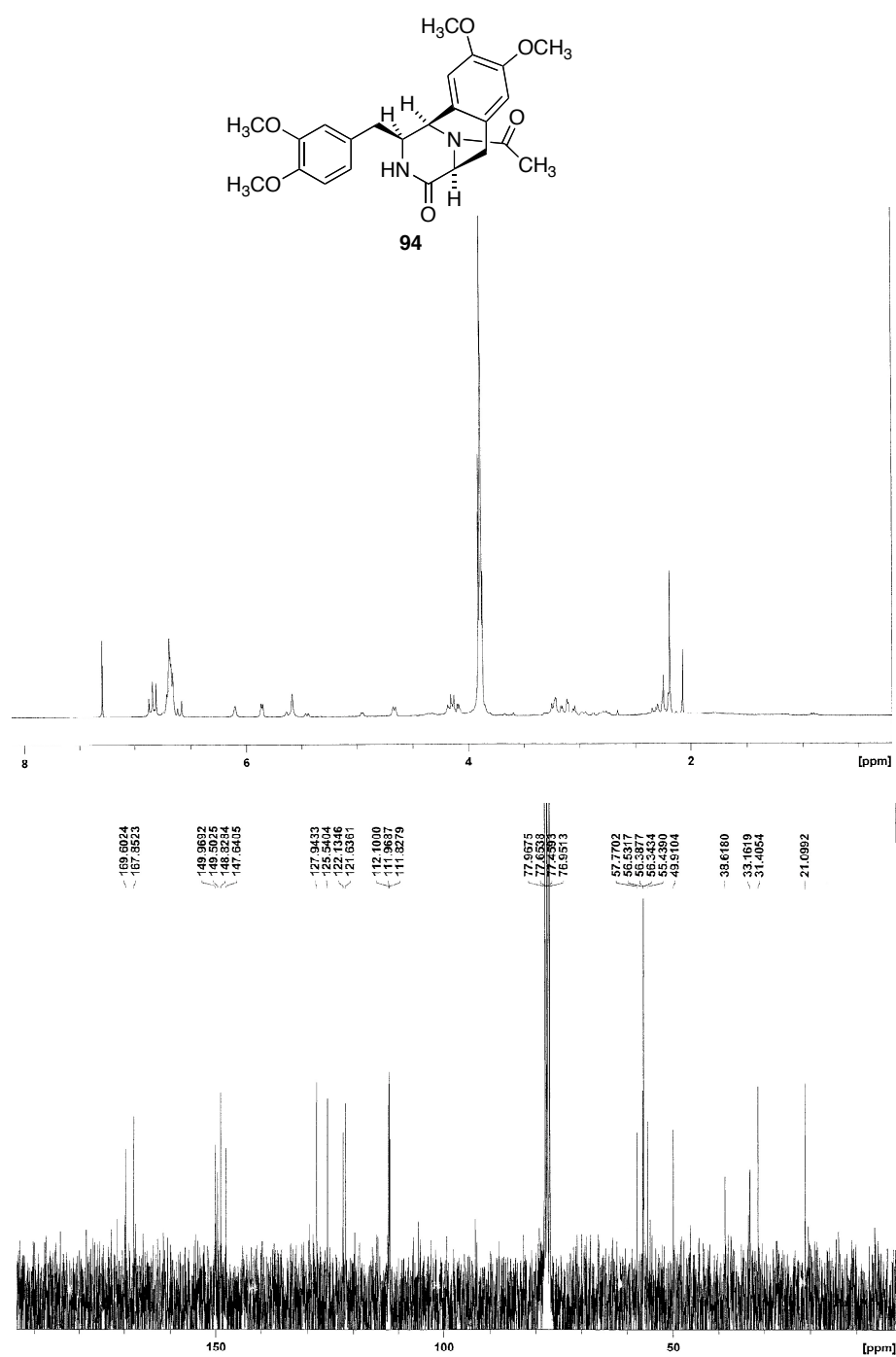
77

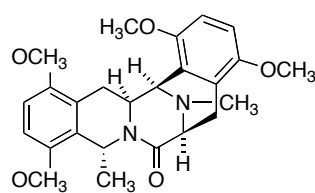


78

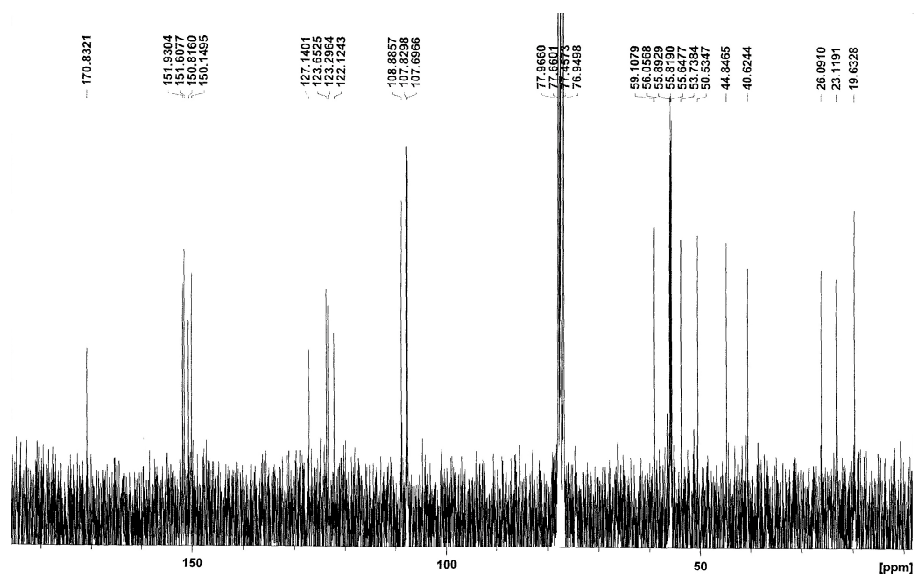
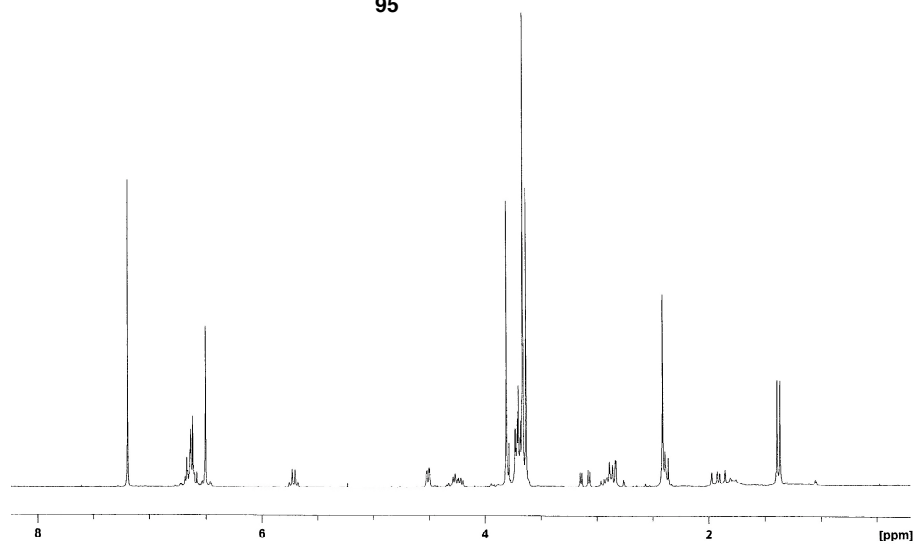


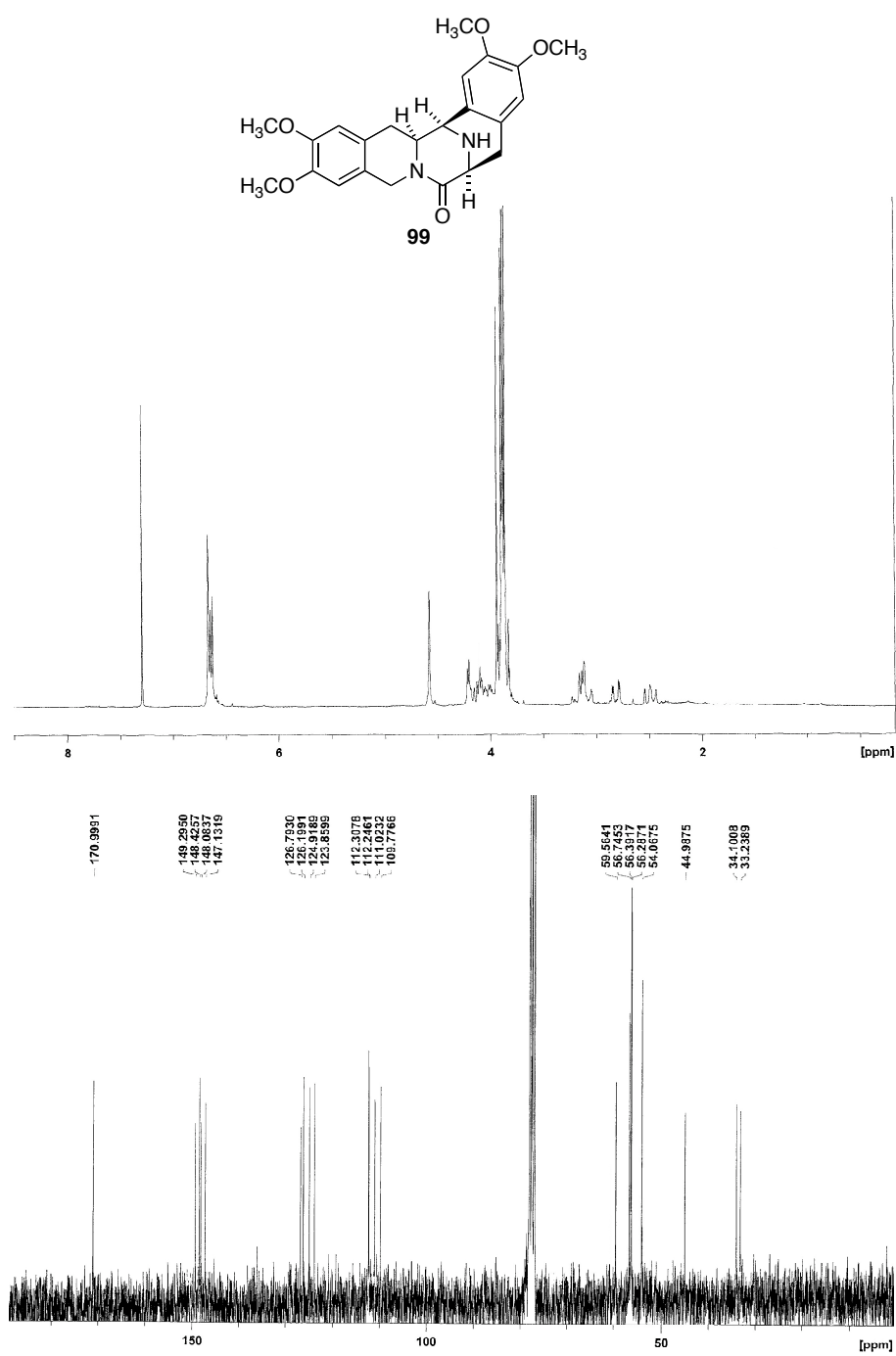


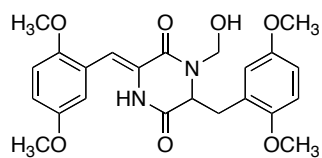




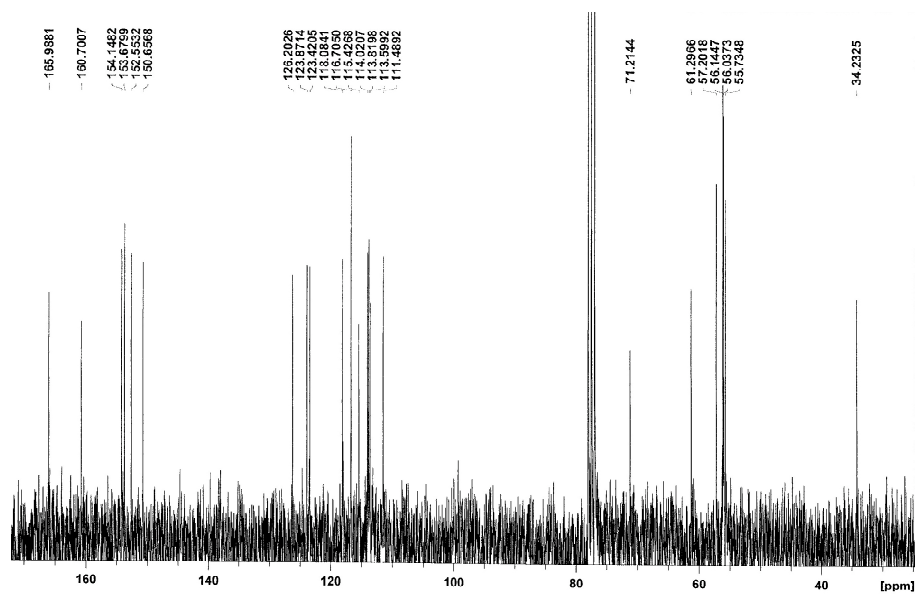
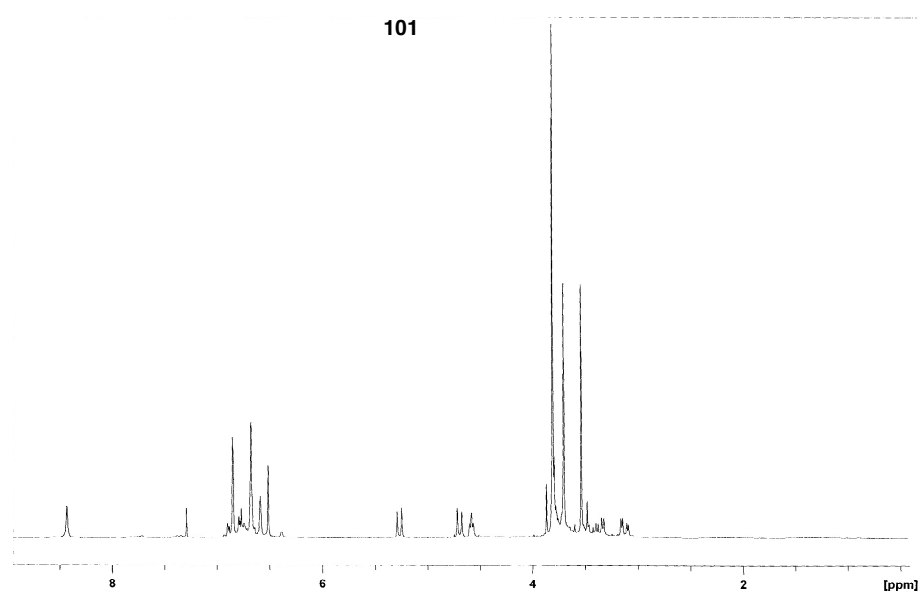
95

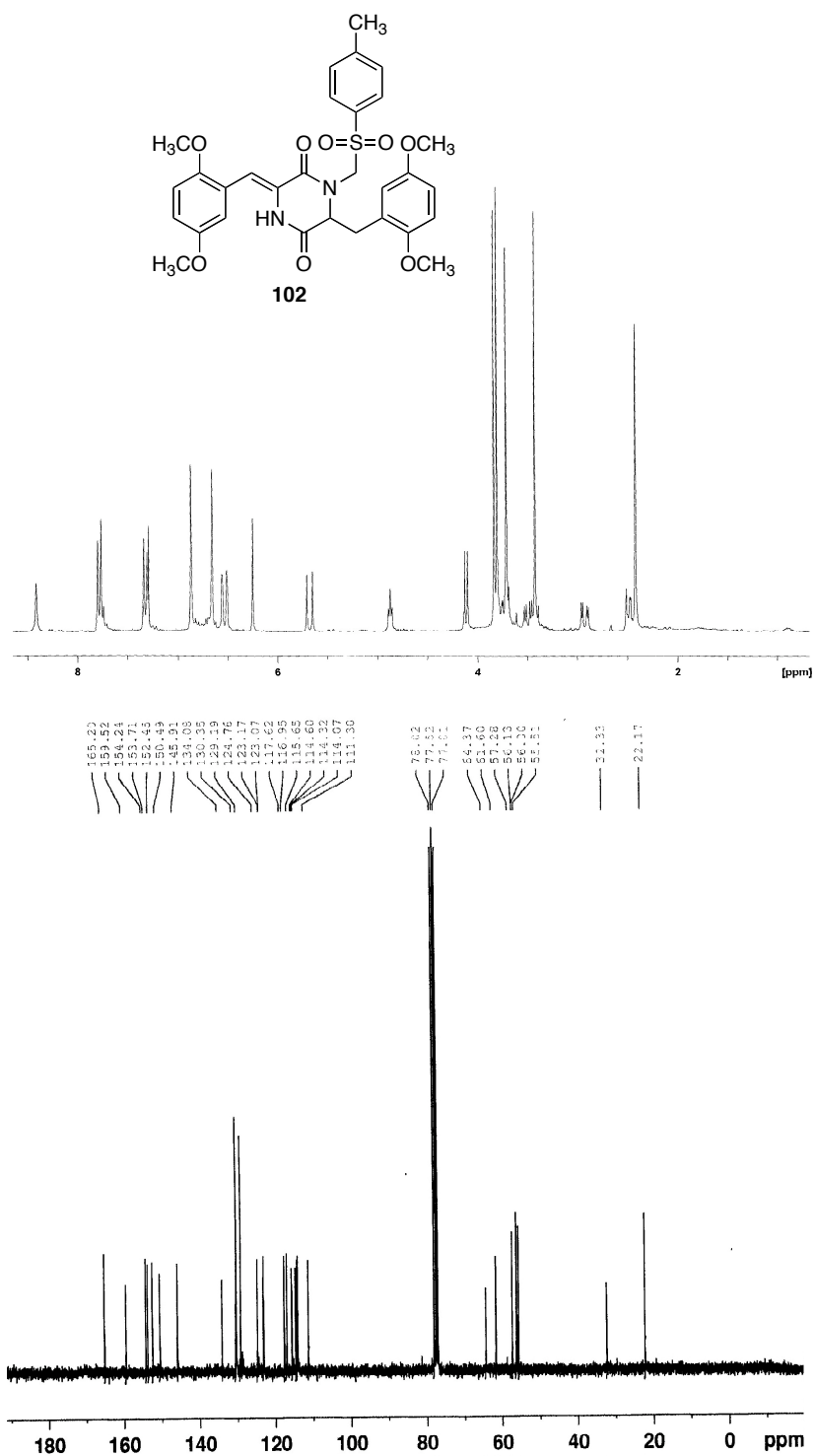


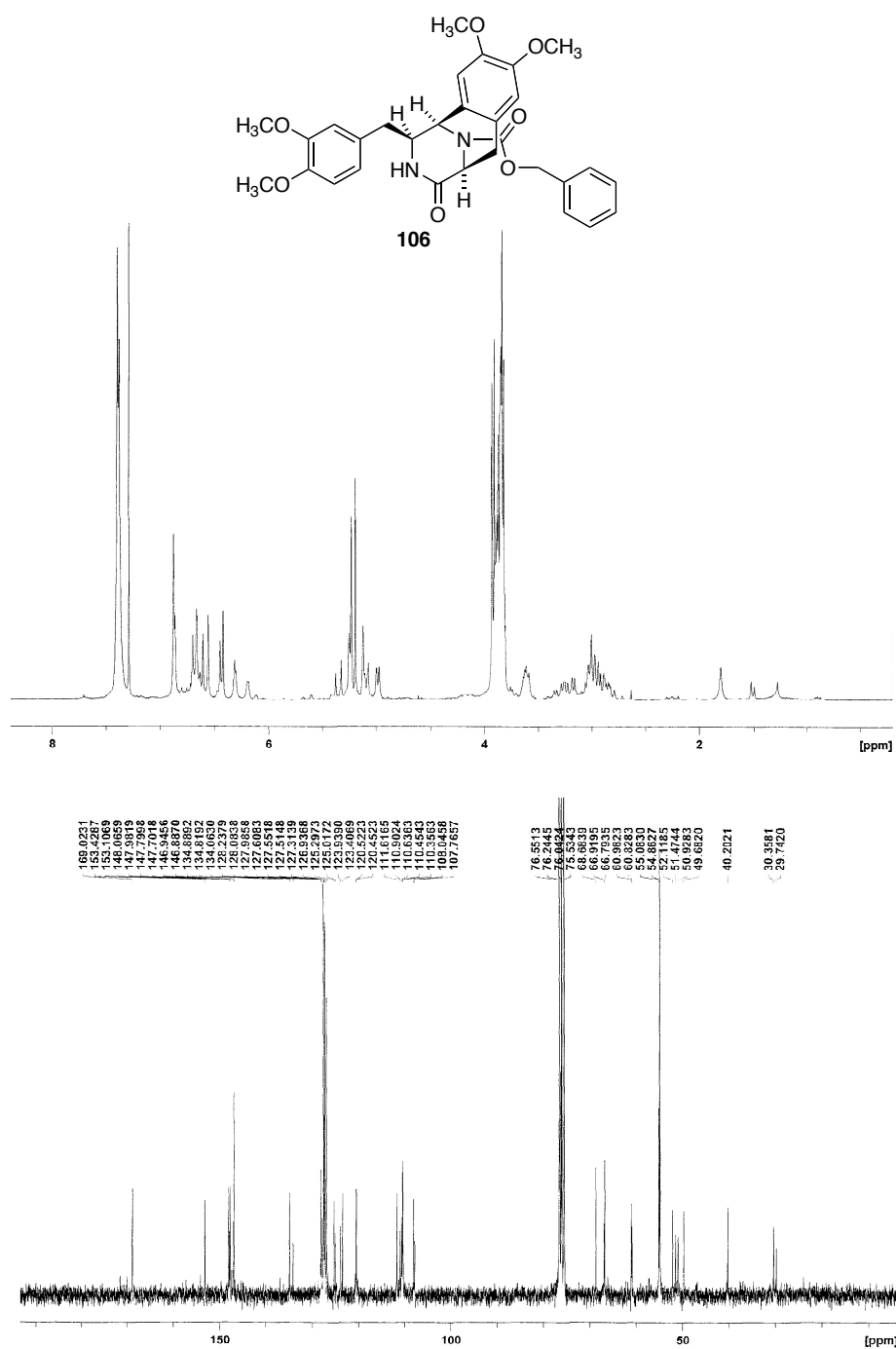


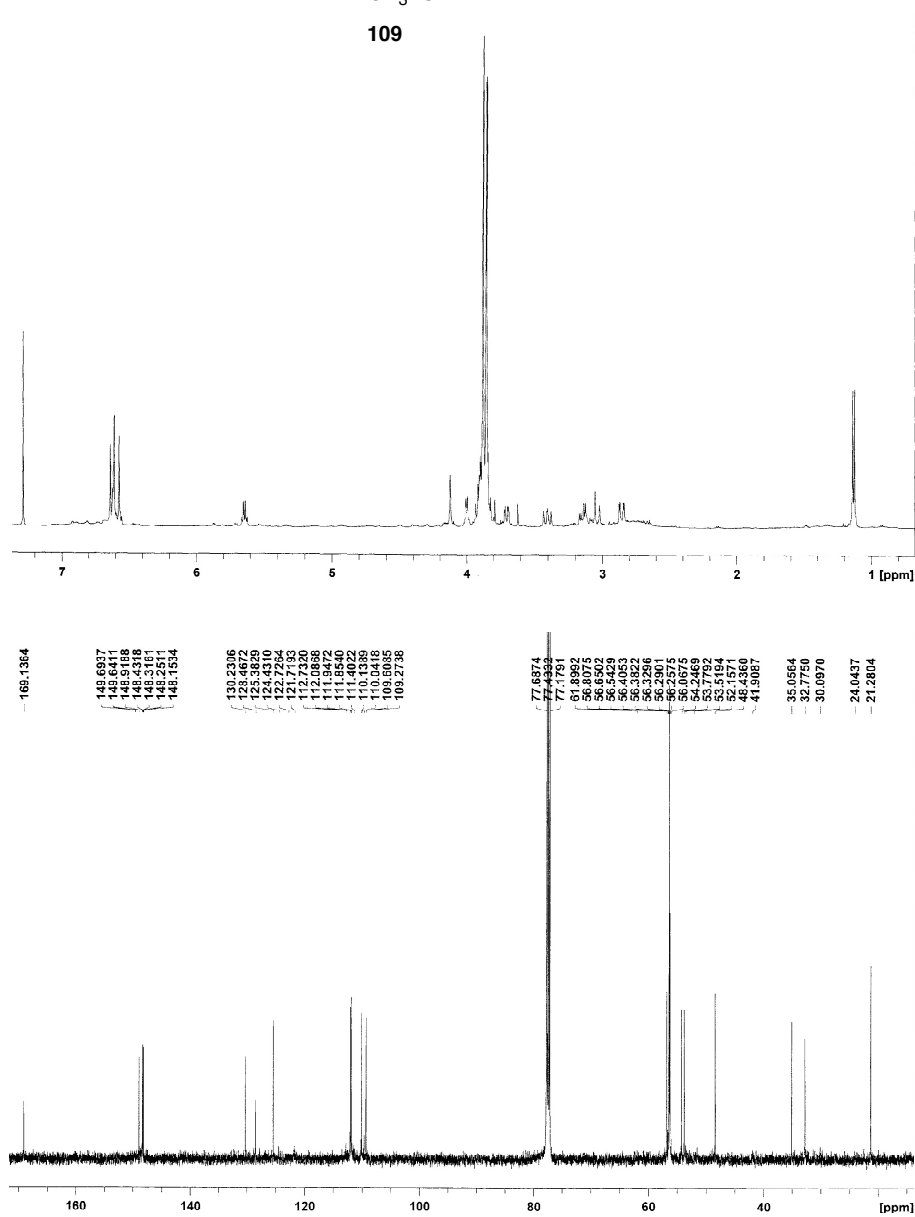
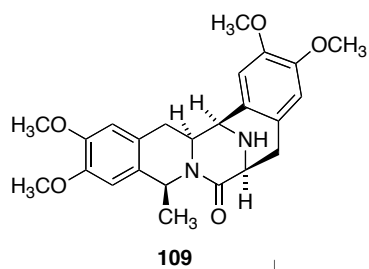


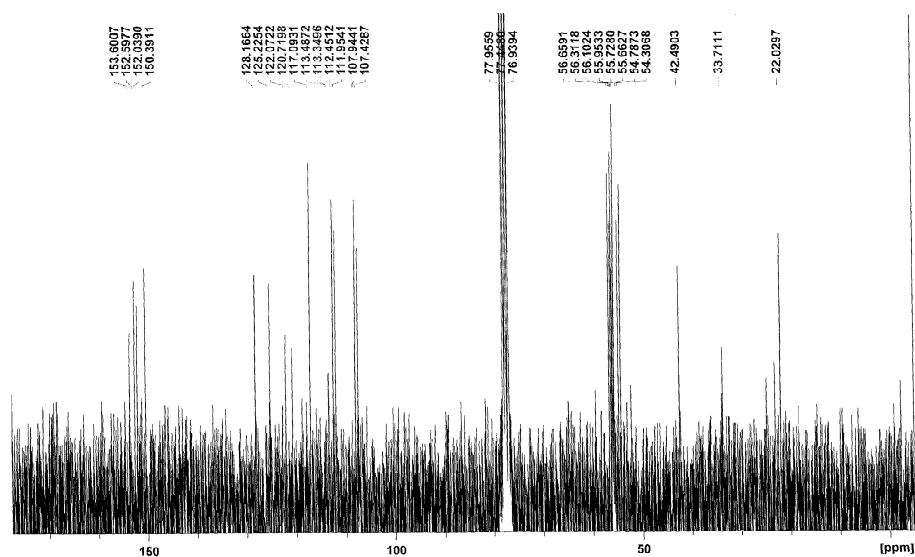
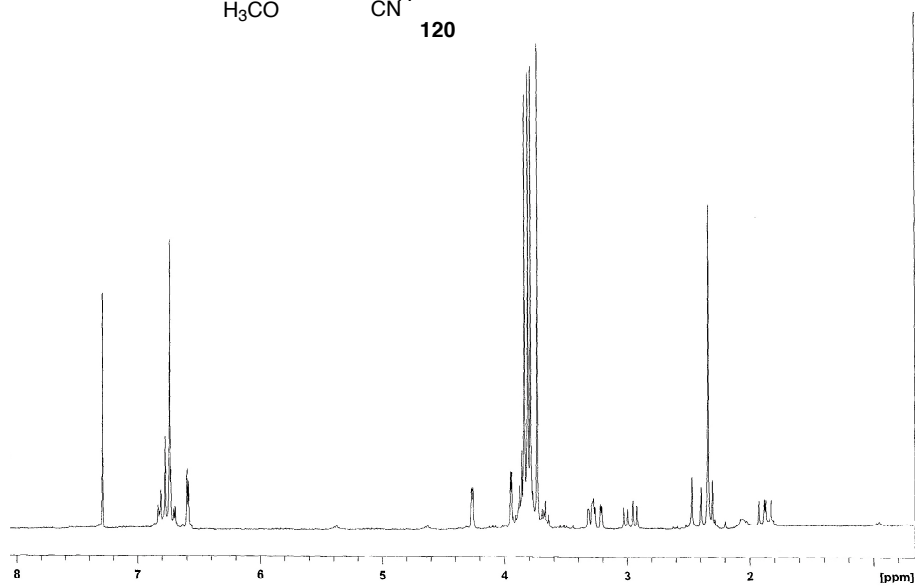
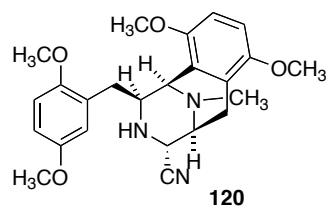
101

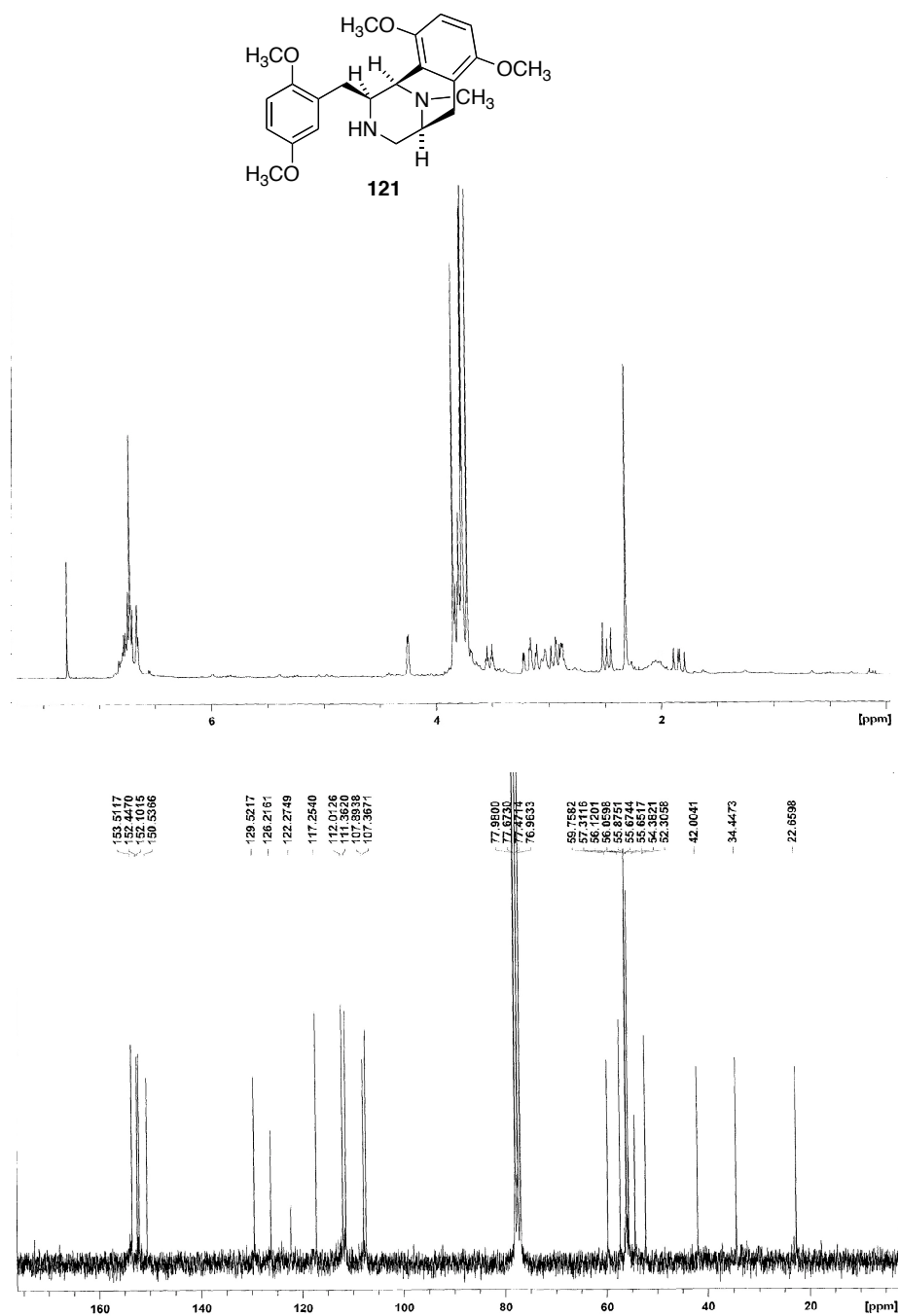












11. Relación de compuestos

